

L'HYPERRÉACTIVITÉ HYBRIDE

THÈSE

présentée à l'UNIVERSITÉ DE NANCY I

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ÈS-SCIENCES NATURELLES

par

Daniel OTH

né le 22 Janvier 1939

Soutenue publiquement le 1^{er} Juillet 1972 devant la Commission d'Examen

Président : Professeur A. VEILLET

Examineurs : Professeur C. BURG

Professeur R. FRENTZ

Professeur F. STEPHAN

1972

N° d'enregistrement au C.N.R.S. : A.O. 7085

L'HYPERREACTIVITÉ HYBRIDE

THÈSE

présentée à l'UNIVERSITÉ DE NANCY I

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ÈS-SCIENCES NATURELLES

par

Daniel OTH

né le 22 Janvier 1939

Soutenue publiquement le 1^{er} Juillet 1972 devant la Commission d'Examen

Président : Professeur A. VEILLET

Examineurs : Professeur C. BURG

Professeur R. FRENTZ

Professeur F. STEPHAN

1972

N° d'enregistrement au C.N.R.S. : A.O. 7085

L'HYPERSÉCURITÉ HYBRIDE

THÈSE

PRÉSENTÉE À L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Pour l'obtention du

DOCTEUR EN SCIENCE / MÉDECINE



AVANT PROPOS

En 1962, nous nous sommes orienté vers l'étude du comportement radiobiologique d'un certain nombre de tumeurs expérimentales, chez la Souris et chez le Rat, dans des systèmes inbred.

A cette époque, nos possibilités d'expérimentation animale étaient limitées, en raison de la faible surface consacrée à l'élevage. Aussi notre souci premier a été la production en quantités suffisantes de Souris inbred.

La restriction du nombre de Souris de la souche C3H, que nous utilisions, nous a un jour amené à transplanter une tumeur spécifique de cette souche, sur des sujets hybrides F_1 . Ce palliatif semblait pleinement justifié, puisqu'on pouvait lire dans tous les manuels de cette époque que de tels hybrides se montrent aussi bons accepteurs que des animaux inbred, vis-à-vis d'un greffon originaire d'une des souches parentales.

Dès la première greffe de ce type, nous avons constaté, non sans surprise, que ce concept était faux, et que le nombre de greffes tumorales acceptées par les hybrides F_1 est bien inférieur à celui observé avec des animaux de la souche inbred parentale. Devant le scepticisme que cette constatation a suscité dans notre entourage, nous avons recommencé ces greffes un certain nombre de fois, avec toujours le même résultat et toujours la même perplexité.

C'est à ce moment que sont apparus, dans des numéros de la revue Science, en 1964, des articles de Hellström (Suède) d'une part, et de Cudkowicz (U.S.A.) d'autre part, relatant des constatations comparables aux nôtres.

Nous avons alors, d'un commun accord avec C. Burg, eu le sentiment que notre observation n'était pas le résultat d'un artefact, mais bien la conséquence de faits biologiques insoupçonnés jusqu'alors.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547401_0064

Nous avons donc entrepris l'étude de cette anomalie (appelée tout simplement "effet hybride"), et essayé de savoir à quel niveau intervenait son mécanisme.

Le problème était assez complexe, étant donné le grand nombre d'évènements biologiques qui président au rejet ou à l'acceptation d'un greffon : le chapitre 1 donne un aperçu des principaux phénomènes associés aux greffes.

Hellström et Cudkowicz ne restaient pas inactifs et proposaient chacun de leur côté, des explications différentes pour les "effets hybrides" qu'ils avaient observés. Ces deux explications, décrites et discutées au chapitre 2, étaient évidemment conformes aux constatations faites par chacun de ces deux auteurs, mais aucune ne s'accordait entièrement avec la totalité de nos résultats.

Après une étude générale du phénomène observé dans notre système (chapitre 3), nous avons constaté que les rejets de tumeurs parentales par des hybrides F_1 relèvent d'un mécanisme essentiellement de nature immunitaire (chapitre 4). Cette constatation s'opposait avec la théorie avancée par Hellström, et se trouvait en accord avec celle de Cudkowicz. Cependant l'accord avec Cudkowicz était loin d'être parfait, car ce dernier n'observait son phénomène que dans le cas de la moëlle osseuse normale ou de lymphomes, mais jamais dans le cas de tumeurs de mêmes origines histologiques que les nôtres. La réaction immunitaire observée par Cudkowicz ne semblait donc pas spécifique de l'état néoplasique du greffon, mais plutôt de son origine histologique particulière.

C'est vers ce moment qu'on vit renaître la vieille notion selon laquelle des cancers peuvent se trouver porteurs d'antigènes étrangers aux tissus normaux de l'organisme qui les porte. Des faits nombreux démontraient que ces antigènes spécifiques tumoraux peuvent entraîner le rejet de la tumeur par son porteur, dans la mesure où ce dernier est apte à développer une réaction immunitaire efficace. Nous avons donc tout naturellement pensé que les rejets de tumeurs parentales par des hybrides F_1 peuvent résulter d'une telle action. Les données décrites au chapitre 5 sont toutes compatibles avec le fait que c'est bien la nature néoplasique des greffons qui entraîne leur rejet par les hybrides F_1 .

Cependant, des animaux inbred sont également aptes, dans certaines conditions, à rejeter des tumeurs qui leur sont propres.

Le fait que des animaux inbred et hybrides F_1 présentent, de façon naturelle, des capacités différentes pour rejeter une même tumeur, nécessite l'hypothèse selon laquelle leur réactivité innée, vis-à-vis des tumeurs en question, est différente. Les résultats du chapitre 6 démontrent que la réactivité immunitaire d'hybrides F_1 vis-à-vis d'antigènes tumoraux peut être considérablement plus forte que chez les parents : ces constatations ont introduit la notion d'hyperréactivité hybride, qui constitue l'aboutissement de notre travail ainsi que le titre de cette Thèse.

Les hypothèses envisagées pour expliquer le mécanisme de l'hyperréactivité hybride sont évoquées au chapitre 7. Elles sont diverses. Cependant il se dégage de chacune d'elles la notion selon laquelle la constitution génétique d'un organisme conditionne de façon parfois très stricte son état de réactivité immunitaire. Cette notion s'est précisée de façon remarquable depuis ces quatre dernières années : Benacerraf et Mc Devitt (pour ne citer que les principaux artisans de ces études) ont réussi à identifier des gènes qui sont directement responsables de la réactivité immunitaire. Il est curieux de constater que l'un de ces gènes, sans doute le principal, est étroitement associé à la région chromosomique qui détermine d'autres propriétés importantes : synthèse d'antigènes de transplantation, susceptibilité à certaines leucémies d'origine virale, susceptibilité à la maladie autoimmune.

Cette région chromosomique, appelée H2 chez la Souris, semble avoir des homologues chez de nombreux mammifères, et notamment chez l'Homme où elle s'appelle HL-A.

On peut espérer que certaines connaissances génétiques obtenues chez la Souris puissent un jour s'appliquer à l'Homme, si cette symétrie fonctionnelle entre ces régions chromosomiques se confirme. Nous pensons pour notre part que la décennie à venir risque d'être très fertile en acquisitions nouvelles et précises, sur le plan génétique, concernant la réactivité immunitaire et ses conséquences quant à la résistance à certaines maladies, dont la maladie cancéreuse.

Ce travail a été rendu possible grâce au Professeur Burg, qui nous a orienté et n'a cessé de nous conseiller tout au long de notre séjour au Laboratoire de Biophysique Médicale, où il voulut bien nous admettre. Nous tenons à le remercier pour l'aide matérielle, intellectuelle et morale qu'il nous a prodiguée pendant notre Thèse, et qu'il continue à nous apporter dans nos travaux actuels.

Nous exprimons toute notre gratitude au Professeur Veillet, pour s'être intéressé à nos travaux et nous avoir donné de nombreux conseils, depuis le Laboratoire de Biologie Animale. Nous lui devons notre intérêt pour la Biologie Générale, suscité dès le début de notre Licence ès-Sciences au cours de laquelle il fut notre Professeur.

Au Professeur Frentz, nous devons une partie de nos connaissances en Immunologie : nous tenons à le remercier pour ses judicieuses remarques concernant aussi bien cette Thèse que les autres travaux d'Immunologie que nous avons entrepris par la suite.

Nous remercions aussi le Professeur Stéphan pour s'être intéressé à notre travail et avoir accepté de le juger.

Nous remercions aussi tous ceux à qui nous avons fait appel, à divers stades de ce travail : le Professeur Martin pour ses conseils en Calcul Statistique, le Professeur Grignon pour la Microscopie Electronique, le Professeur Rauber pour l'Histologie, le Professeur Samaille pour les préparations de B.C.G., le Docteur Chouroulinkov pour le typage immunogénétique de certaines de nos Souris, Madame Beugnot et Monsieur Liegey pour les travaux techniques, Messieurs Neuens et Barrois pour l'élevage des Souris, Mademoiselle Gény pour l'Iconographie, Madame Grandclaude et Mademoiselle Barthel pour la frappe et la mise en page.

Enfin nous dédions ce travail à tous ceux qui nous ont apporté le soutien nécessaire : à la mémoire de notre Mère, ainsi qu'à notre Père, pour l'aide matérielle et morale qu'ils nous ont apportée depuis toujours. A notre Femme, notre Fils, notre Famille et Belle-Famille, nos Amis et Collègues, qui nous ont toujours aidé à nous maintenir dans la sérénité morale si propice à la Recherche.

CHAPITRE I

LES LOIS DE LA GREFFE ET LEUR APPLICATION CHEZ LA SOURIS

Depuis quelques années, le grand public a été amené, par une information abondante, à prendre conscience de l'importance des problèmes posés par les greffes d'organes. Cette importance se confirme de plus en plus dans la médecine actuelle. Il y a cependant moins d'un siècle que ce problème a été abordé. Au cours du bref historique qui suit, on comprendra que nos connaissances actuelles en la matière résultent directement des progrès accomplis en génétique.

A - Historique

La première transplantation réussie, et rapportée par Hanau (160) dans la littérature, date de 1889. Il s'agit d'une tumeur du Rat. On comprend que seule une greffe de tissu "virulent", ait pu donner lieu à un succès, étant donné le stade où étaient les techniques chirurgicales et les connaissances génétiques à cette époque. Ce type de greffon avait le double avantage de ne pas nécessiter de manipulations trop délicates, et de pouvoir éventuellement transgresser une résistance de la part de son nouvel hôte. Il n'est donc pas étonnant que les lois de la greffe aient été étudiées, par la suite et pendant très longtemps, à l'aide de transplantations tumorales.

Dès 1900, on se rendit compte que certaines catégories de receveurs pouvaient se montrer plus réfractaires que d'autres vis-à-vis d'une greffe tumorale, et que le degré de susceptibilité dépendait de la parenté génétique existant entre le donneur et le receveur (93) (274).

Des études effectuées avec des races de Rats et Souris de plus en plus pures (273) (472) (473) ont amené assez vite Little et Strong en

1924 (272) à formuler une théorie génétique sur les conditions du succès des greffes. En 1935, on peut dire que les grandes lignes des lois de la greffe étaient connues (53). Cependant, à part de rares exceptions (271), ces lois n'étaient valables que dans le cas du tissu tumoral ; or ce matériel très particulier ne semblait, à juste titre, pas pleinement représentatif d'un tissu quelconque, pour l'établissement de lois générales (146).

C'est vers les années 40 que vinrent les progrès technologiques qui permirent la généralisation des lois de la greffe. Mise au point par Medawar (306) (308) et Billingham (45) (49), la technique d'observation de la greffe de peau permit une étude rigoureuse des conditions d'acceptation ou de rejet d'un greffon normal. En plus de son caractère "non virulent", ce type de transplantation peut être pratiqué en un site orthotopique, et son évolution peut être suivie avec soin au jour le jour assez facilement. Elle est, de plus, beaucoup plus facile à pratiquer que les greffes d'organes complexes qui se font de nos jours.

Un autre progrès auquel on a pu assister, tout au long de la première moitié de ce siècle, concerne l'amélioration de la qualité génétique des animaux utilisés. Ceux-ci ont en effet été élevés par la méthode de l'"inbreeding" (419 a) . Celle-ci consiste à choisir des parents qui sont frère et sœur. La descendance, qui est pourvue d'un certain degré de consanguinité, est à nouveau accouplée entre frères et sœurs, ce qui augmente encore la consanguinité de la génération suivante. En continuant ce type de reproduction d'une génération à l'autre, on démontre que le taux d'hétérozygotes tend vers 0 comme $(0,81)^n$, au bout de n générations (261). Au bout d'une vingtaine de générations d'inbreeding strict, on admet que tous les descendants sont homozygotes pour pratiquement tous leurs loci, et l'ensemble des animaux issus d'un tel élevage est appelé "souche inbred". Les sujets qui appartiennent à la même "souche inbred" sont pourvus du même génome et sont censés avoir les mêmes propriétés phénotypiques.

Ce type d'animaux est surtout répandu chez la Souris, et depuis les travaux du Comité de Nomenclature des Souches Inbred de Souris, en 1952, les souches sont cataloguées selon leur origine, et désignées par des symboles formés le plus souvent de lettres et de chiffres, ou de lettres seules, ou de chiffres romains. Une mise à jour de cette liste mondiale a été effectuée en 1960 (79). Depuis d'ailleurs, des progrès ont été effectués,

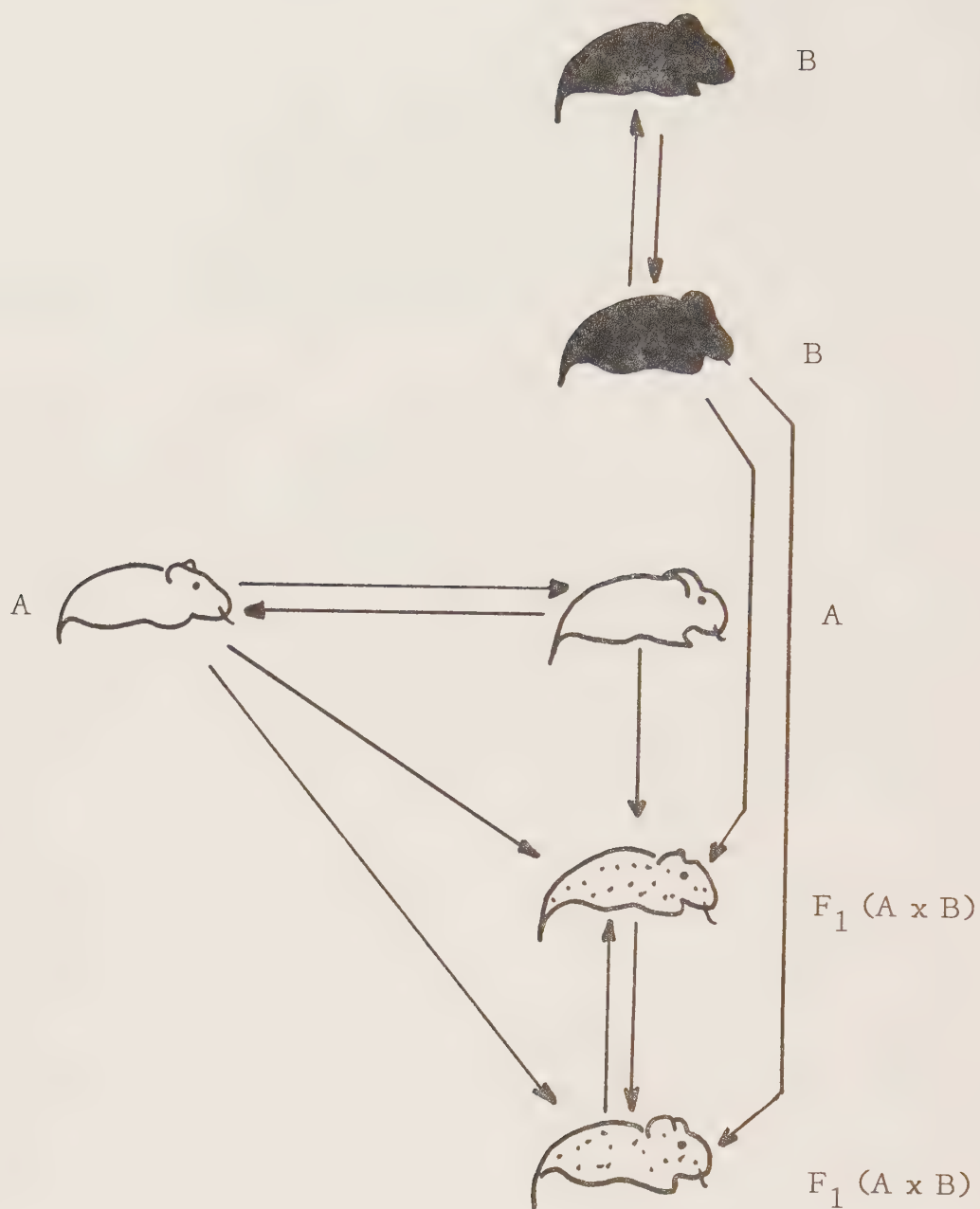


Figure 1-1 : Représentation schématique des trois premières lois de la greffe.

Les flèches indiquent les greffes possibles, parmi des animaux des souches A et B, et leurs hybrides F₁.

aboutissant à la création de souches dites "congéniques résistantes". Elles ne diffèrent entre elles que par une seule région chromosomique ne contenant que quelques loci. On en verra des exemples dans la suite de ce travail.

L'apparition d'un matériel zoologique très pur, standardisé à l'échelle mondiale, a amené l'usage d'un jargon spécial, mondial également, destiné à décrire rigoureusement les expériences effectuées avec ce matériel. Ce jargon, appelé par Gorer le "Transplantaïs" (langage de la Transplantation) (148) est une langue bien vivante qui a subi des réformes de vocabulaire (151). Nous en donnons les principaux termes dans le lexique placé en annexe I.

Pourvus d'une technique de greffe parfaitement réglée, appliquée à des sujets dont la génétique est stable et connue, les chercheurs ont pu, par la voix de Snell, énoncer les lois de la greffe, valables pour la quasi totalité des tissus des animaux supérieurs (443) (447).

B - Énoncé des principales lois de la greffe

1) Première loi : un tissu greffé sur l'animal qui l'a fourni (autogreffe), ou sur un animal appartenant à la même souche inbred que le donneur (greffe syngénique ou isogreffe) est toujours accepté*.

2) Deuxième loi : un tissu greffé sur des animaux n'appartenant pas à la même "souche inbred" que le donneur est rejeté dans la plupart des cas (greffe allogénique ou homogreffe).

3) Troisième loi : un tissu greffé sur des animaux formés par un premier croisement (hybride F_1) entre un animal appartenant à la même "souche inbred" que le donneur, et un autre, accepte la greffe dans tous les cas (greffe semi-allogénique, ou semi-syngénique)**.

Ces trois premières lois sont schématisées sur la figure 1.

* Est aussi considéré comme greffe syngénique le cas d'un transplant originaire d'un hybride F_1 sur un autre hybride F_1 dont les souches parentales sont les mêmes que celle du donneur.

** Mais la greffe inverse, d'un hybride F_1 sur l'un ou l'autre des parents, est rejetée. Elle est équivalente à une greffe allogénique.

	HA	HB
HA		
HB		

Figure 1-2 - Le facteur HA est nécessaire à la prise d'un tissu originaire de la souche A. Redistribution chez des F_2 (3/4)

Figure 1-3 - Les facteurs HA et JA sont tous deux nécessaires à la prise d'un tissu originaire de la souche A. Redistribution chez des F_2 (9/16)

	HA.JA	HA.JB	HB.JA	HB.JB
HA.JA				
HA.JB				
HB.JA				
HB.JB				

4) Quatrième loi : un tissu greffé sur des animaux de descendance F_2 (résultant du croisement des F_1 évoqué dans le paragraphe précédent) est accepté avec une fréquence variable. Il en est de même d'animaux résultant d'un "back cross" effectué entre ces hybrides F_1 et un animal appartenant à l'autre souche parentale.

5) Facteurs mendéliens : ce sont des facteurs mendéliens qui déterminent la susceptibilité de receveurs pressentis, à l'acceptation ou au rejet d'une greffe. Ces facteurs s'expriment aussi bien à l'état hétérozygote qu'à l'état homozygote. Les facteurs génétiques de la susceptibilité à une greffe sont "codominants" : ils s'expriment entièrement sans dominance ni récessivité, à l'état hétérozygote.

Le nombre de facteurs mendéliens indépendants nécessaires à l'acceptation d'une greffe peut être évalué en étudiant la population F_2 (résultant du croisement d'hybrides F_1 entre eux), selon la méthode habituellement pratiquée en génétique classique. On sait en effet, conformément aux lois de Mendel, que les facteurs génétiques subissent une redistribution chez les hybrides F_2 . Supposons qu'un seul facteur, HA^* , propriété du génome de la souche A, soit nécessaire à l'acceptation d'un greffon originaire de A. La figure 1-2, montre que la redistribution de ce facteur, chez les F_2 , entraîne la présence de HA chez les $3/4$ d'entre eux : ceci correspond à la proportion de F_2 qui accepteront un greffon de leur grand'parent A. Si maintenant la présence simultanée de deux facteurs indépendants originaires de la souche A, qu'on peut appeler HA et JA, est nécessaire à l'acceptation du greffon A, la redistribution de ces gènes se fera chez les F_2 selon la figure 1-3 : $9/16$ de ces derniers accepteront la greffe. Si n facteurs indépendants sont nécessaires, le taux d'acceptation chez les F_2 sera égal à $(3/4)^n$. Ces facteurs mendéliens, appelés loci d'histocompatibilité, sont représentés par le symbole H.

* La symbolique utilisée ici est purement arbitraire. Il en est de même du symbole JA, désignant un autre facteur mendélien, ainsi que les symboles A et B, qui ne font référence à aucune souche inbred cataloguée officiellement.

C - Nature immunitaire des mécanismes habituels de rejet de greffes incompatibles

On sait depuis longtemps que les rejets de greffes incompatibles sont dus à un mécanisme de nature immunitaire. Les arguments sont nombreux :

1) Le rejet d'une deuxième greffe du même donneur incompatible est toujours beaucoup plus rapide que le rejet de la première greffe (greffe de "seconde intention").

2) Le rejet d'une greffe incompatible est soit aboli, soit significativement retardé, si le donneur a été préalablement traité par un immunodépresseur.

3) Le rejet d'une greffe incompatible n'a pas lieu si le receveur est immunologiquement immature.

4) La prise des greffes compatibles est permanente.

5) Il n'y a pas de sensibilisation du receveur par une greffe s'il n'y a pas de drainage lymphatique convenable, ou en l'absence de connexions vasculaires.

C'est pourquoi les lois de la transplantation sont qualifiées de lois "immunogénétiques".

Les mécanismes immunitaires de rejet d'une greffe peuvent être soit liés à l'immunité cellulaire, soit à des anticorps sériques. Cette séparation en deux mécanismes est d'ailleurs assez formelle, car les mécanismes réels sont complexes et résultent d'un équilibre entre ces deux types d'immunité, équilibre dont le sens varie sans doute au cours du temps et avec le type de greffe considéré. On ne peut énoncer de règle absolue, mais il semble que les greffons se présentant sous forme de cellules séparées telles que les leucémies (145) (491) soient plus sensibles à l'action d'anticorps sériques, alors que des greffons constitués d'organes ou de fragments semblent plus sensibles à une immunité due à des cellules immunocompétentes cytotoxiques (444). Ainsi par exemple, il a été constaté que le même

sarcome est plus sensible à l'immunité sérique lorsqu'il est présenté sous forme d'ascite (cellules séparées) que lorsqu'il est injecté sous forme de fragment solide (175).

D - Multiplicité des "loci" d'histocompatibilité chez la Souris

On a vu au sous chapitre B, que plusieurs loci d'histocompatibilité peuvent déterminer la prise d'une greffe. On peut mesurer le nombre de ces loci en mesurant le taux de prise de greffe chez les hybrides F_2 . Chez la Souris, Barnes et Krohn (27) ont estimé ce nombre entre 15 et 20, en opérant avec des greffes de peau. Cependant, avec des greffes de tumeurs, il est fréquent d'observer des taux de prise de $3/4$ ou $9/16$ chez les hybrides F_2 . Cela signifie que dans ces cas-là, un seul ou deux loci seulement se manifestent. Il existe, en réalité, un locus "fort", qui s'exprime toujours, et des loci "faibles", qui ne se manifestent de façon décelable que dans certains cas seulement.

Par définition, le locus "fort" est tel qu'en cas de différence à son niveau entre le donneur et le receveur, on aboutit à un rejet rapide du greffon. Pour une discordance "faible" le rejet peut n'avoir lieu qu'après une immunisation préalable. S'il s'agit d'une greffe tumorale, cette dernière pourra pousser chez le receveur, mais moins rapidement que si aucune discordance n'existait. Ceci dépend en plus de la "virulence" propre de la tumeur (110).

Les rejets correspondant à des discordances "faibles" se manifesteront évidemment surtout avec des tissus non tumoraux, qui ne sont pas "virulents" et sont de ce fait, plus sensibles à des réactions immunologiques "faibles" (27) (41) (81) (305). Mc Khann a montré que les effets de deux discordances "faibles" peuvent s'additionner (302).

Cette diversité entre les "pouvoirs de pénétrance" des différents loci d'histocompatibilité a soulevé des difficultés dans leur identification. En fait, il faut se placer dans un système biologique où la prise de la greffe n'est conditionnée que par le seul locus d'histocompatibilité que l'on veut identifier (292). On peut, de cette façon, isoler les divers loci d'histocompatibilité et ainsi les identifier par des méthodes génétiques telles que le "linkage" avec des caractères phénotypiques.

An H-2 chart giving the known H-2 alleles and their strain distribution as well as the alloantigenic specificities controlled by the alleles. From Snell and Stimpfling (1966) revised on 6/6/68 by Dr. G. D. Snell on the basis of unpublished data.

H-2 alleles	Alloantigenic specificities; old symbols (letters) shown at top																								Inbred strains		
	A	D ^b	C	D	E	F	G	H	I	J	K	M	N	P	Q	S	V	Y	A ¹	B ¹	C ¹	D ¹	E ^d	D ^k	K ^b		
a	1	-	3	4	5	6	-	8	-	10	11	13	14	-	-	-	-	25	27	28	29	-	-	-	-	A, AKR.K, B10.A	
b	-	2	-	-	5	6	-	-	-	-	-	-	14	-	-	-	22	-	27	28	29	-	-	-	33	A.BY, C3H.SW, C57BL/6, C57BL/10, C57L, CC57BR, CC57W, D1.LP, LP/J, ST/a, 129	
c	-	-	3	4	?	*	-	8	-	*	-	13	*	-	-	-	*	*	27	28	29	-	31	*	*	D1.C	
d	-	-	3	4	-	6	-	8	-	10	-	13	14	-	-	-	-	-	27	28	29	-	31	-	-	BALB/c, C57BL/Ks, B10.D2, DBA/2, ST.T6, WH, YBL/Rr, YBR/Wi, NZB	
e	-	-	-	-	5	6	-	-	-	-	-	13	*	*	*	-	*	25	27	28	29	30	*	*	*	STOLI	
f	-	-	-	-	-	?	7	8	9	*	-	-	*	-	-	-	*	-	27	-	-	-	-	-	*	*	A.CA, B10.M, RFM/Un
g	-	2	-	-	-	6	*	?	*	*	-	-	14	*	-	-	22	*	*	*	*	*	31	-	-	HTG	
h	1	2	-	-	5	6	*	8	*	*	11	-	?	*	-	-	-	*	*	*	*	*	-	-	-	HTH, B10.A(2R)	
i	-	-	3	4	5	6	*	*	*	*	-	13	*	*	-	-	22	*	*	*	*	*	-	-	33	HTI, B10.A(5R)	
j	-	-	-	-	-	6	?	-	*	-	-	-	-	*	-	-	22	?	?	*	*	*	*	*	*	JK/St	
k	+	-	?	-	5	-	-	8	-	-	11	-	-	-	-	-	-	25	-	-	-	-	-	32	-	AKR, B10.BR, CBA CE, CHI, C3H, C57BR/a, C57BR/cd, C58, D1.ST, MA/J, RF/J, ST/bJ, 101	
l	-	-	-	-	-	6	?	-	*	10	-	-	-	*	-	-	22	-	?	?	*	*	*	*	*	I/St, N/St(?)	
m	1	-	?	-	5	?	-	8	-	*	11	13	*	-	-	-	*	*	27	28	29	30	-	*	*	AKR.M	
n	1	-	-	-	5	6	*	8	*	10	-	-	14	*	-	-	-	*	?	?	*	*	*	*	*	F/St	
o	-	*	?	-	5	*	*	*	*	*	-	-	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	31	*	*	HTO/Sf	
p	1	-	-	-	5	?	-	-	-	*	-	-	*	16	-	-	*	*	-	-	-	-	-	-	*	P/Sn, C3H.NB	
q	1	-	-	-	5	6	-	8	-	-	-	13	-	-	17	-	-	25	27	28	29	30	-	*	*	DBA/1, C/St, BUB	
r	-	-	-	-	5	-	-	8	-	*	11	-	*	-	-	-	*	25	-	-	-	-	?	*	*	RIII/J, RIII/Wy, LP.RIII	
s	-	-	3	-	5	6	7	-	-	*	-	-	*	-	-	19	*	-	-	28	-	-	-	-	-	A.SW, SJL	
w	-	2	-	-	*	*	*	-	-	*	-	-	*	*	*	-	*	*	*	*	*	*	-	*	*	WB/Re, WC/Re	

An asterisk indicates that no test has been made for the particular component; a negative symbol denotes the absence; a question mark indicates uncertainty; the numerical symbol indicates presence of the component concerned.

Tableau 1-1
Connaissance actuelle des composants antigéniques de H2.

Snell, par des techniques sur lesquelles il n'est pas nécessaire de s'étendre ici, est arrivé à créer des souches dites "congéniques résistantes", qui ne diffèrent entre elles que par un seul locus d'histocompatibilité (440) (445).

On connaît actuellement une douzaine de loci H (voir référence 447). Tous sauf un seul (le locus H2), ont des pouvoirs de pénétrance "faibles", c'est-à-dire qu'une barrière immunitaire résultant d'une différence génétique à leur niveau peut être transgressée assez facilement. Un des loci "faibles" mérite sans doute une attention plus spéciale, car il détermine l'"incompatibilité liée au sexe" (8) (113). Une greffe faite dans le sens mâle-femelle, (même avec des animaux appartenant à la même souche inbred), est parfois rejetée. Par contre, une greffe dans le sens femelle-mâle est toujours acceptée, si les animaux sont de la même souche. On pense que ce phénomène est dû à la présence d'un facteur antigénique présent chez les mâles et absent chez les femelles. Celada et Welshons ont montré en 1963 qu'un antigène d'histocompatibilité lié au sexe mâle se trouve sous le contrôle du chromosome Y, et peut entraîner un rejet de tissu mâle par un receveur-femelle, même dans un système syngénique (73).

Cette incompatibilité, due à l'"antigène mâle", se manifeste de façon variable suivant les souches utilisées (113) (399).

E - Importance et complexité du "locus H2"

Le locus H2 est le seul locus pourvu d'un pouvoir de pénétrance "fort". On lui connaît actuellement une vingtaine d'"allèles" différents, désignés par une lettre minuscule placée en exposant au symbole H2 ($H2^a$, $H2^b$, etc...). De nombreuses souches inbred existantes ont été testées et leur groupage H2 déterminé (voir le tableau I-I) (258).

La caractérisation des diverses souches inbred a pu être effectuée grâce à l'association du locus H2 avec des gènes situés sur le même chromosome, à très faible distance, et dont l'action se manifeste par une propriété visible sur le phénotype. L'ensemble de tous ces gènes constitue un "groupe de linkage". Le "groupe de linkage" auquel appartient le locus H2 porte le numéro IX. La carte de ce groupe (447) est donnée sur la figure 1-4. On y voit que le locus H2 est étroitement lié aux gènes F_u

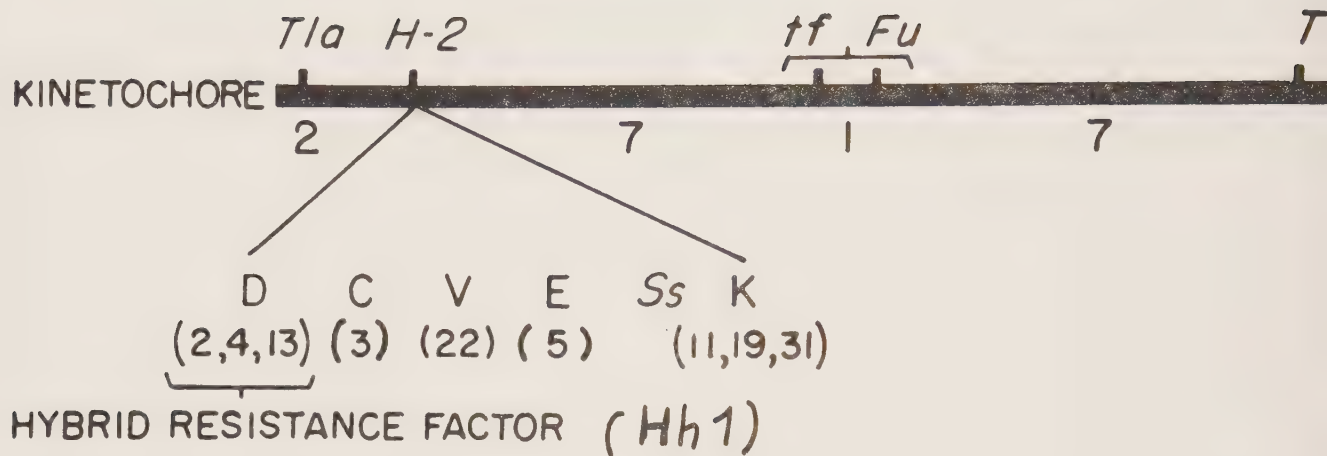


Figure 1-4 - Carte de H2 et du IXème groupe de linkage de la Souris. D'après G.D. Snell (447). Les lettres majuscules désignent les "régions" définies par les études génétiques, les chiffres entre parenthèse indiquent les unités antigéniques identifiées par analyse sérologique, qui sont associées à une "région" connue.

(fused tail)* et T (brachyury) qui donnent chacun une anomalie de la queue, aisément visible. Tla, de son côté, gouverne un antigène propre aux cellules thymiques (59 a).

On pourrait croire qu'un "allèle" H2 donné correspond à un seul antigène de transplantation, comme le suggère la symbolique utilisée.

Cependant, par des analyses sérologiques (cytotoxicité, agglutination, etc...) effectuées avec des antisérums anti H2 absorbés sélectivement, on s'est aperçu que l'entité "antigène H2" est en réalité constituée par un groupe de plusieurs antigènes différents, identifiables par des antisérums monospécifiques. En réalité, le terme "allèle de H2", ne désigne pas un seul antigène, mais une combinaison de plusieurs antigènes simultanément présents.

Ces antigènes avaient d'abord été désignés chacun par une lettre latine majuscule (147), mais par souci de standardisation, on les a finalement désignés par des chiffres. On en connaît actuellement une trentaine et leur numérotation va pour l'instant jusqu'au numéro 33. Certains numéros sont encore non attribués du fait d'incertitudes qui persistent actuellement, et les travaux de standardisation sont encore en cours.

Un "allèle" H2 donné indique en définitive la présence d'un certain nombre d'antigènes. Ce nombre est variable, mais peut aller jusque 14, comme dans le cas du type H2^a qui implique la présence des antigènes portant les numéros 1, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 14, 25, 27, 28, 29. Pour de nombreux autres "allèles" de H2, le typage n'est pas encore terminé, ou bien a donné des résultats douteux comme en témoigne le tableau 1-I.

Le "locus" H2 est donc en réalité un complexe d'unités génétiques capables de synthétiser une trentaine d'antigènes différents. Il paraît donc impropre de continuer à le qualifier de "locus", et c'est par pure tradition qu'on le désigne encore de cette façon.

Le complexe H2 peut donner lieu à des recombinaisons génétiques par crossing over, ce qui le fait éclater en sous-unités appelées parfois "régions". La première de ces recombinaisons a été mise en évidence dès 1955, par Allen (7). Depuis, des études génétiques fines (453) ont amené

* "Queue tordue"

	2, 4, 13, D	3 C	22 V	1, 5, E	h, l Ss	11, 19, 31, 33 K
H-2 ^d	- + +	+	-	- -	h	- - + -
H-2 ^k	- - -	?	-	+ +	l	+ - - -
H-2 ^a	- + +	+	-	+ +	h	+ - - -

Figure 1-5 - Présence (+) et absence (-) de certains déterminants antigéniques (chiffres) au sein des "régions" (lettres majuscules), au sein de H2^d, H2^k et H2^a. (La région désignée par Ss, ayant les allèles h et l, ne concerne pas un antigène de transplantation, mais une autre propriété qui se trouve également contrôlée par H2). D'après Lengerova (258).

l'identification de 5 régions, désignées par les lettres D, C, V, E et K*... Chacune de ces régions définies par l'analyse génétique, contient toujours au moins un des antigènes caractérisés par l'analyse sérologique. La séquence et l'orientation de ces régions sont connues (figures 1-4 et 1-5). La région D contient les antigènes portant les numéros 2, 4 et 13, la région C l'antigène n° 3, la région V l'antigène n° 22, la région E les antigènes n° 1 et 5, la région K les antigènes n° 11, 19, 31 et 33 (258).

Il peut résulter, de ces combinaisons, des effets de complémentarité entre plusieurs types H2. L'exemple classique de cette complémentarité est donné par ce qui est parfois appelé l'"effet dk", qui est illustré sur la figure 1-5 (d'après Lengerova, référence 258). Les antigènes présents sur le complexe H2^a représentent avec une assez bonne approximation, l'ensemble des antigènes présents sur les complexes H2^d et H2^k. Comme tous ces antigènes s'expriment à l'état hétérozygote, il en résulte qu'un hybride F₁ formé avec des parents inbred H2^d et H2^k a un génome H2^d/H2^k, qui ressemble beaucoup au génome H2^a. De fait, des hybrides F₁ H2^d/H2^k acceptent des greffes de tumeur originaire d'un animal H2^a, et ceci semblait assez inattendu avant que l'on connaisse cette complémentarité (441).

Il semble que le "locus" H2 soit le seul à être pourvu d'une telle complexité (447). On verra d'ailleurs dans la suite de ce travail, que deux autres gènes au moins viennent s'insérer entre, ou même à l'intérieur de, ces régions identifiées. On verra aussi que ce complexe H2 est pourvu de propriétés autres que celles que nous venons de voir, et que certaines d'entre elles ne concernent pas directement l'histocompatibilité classique.

* Le complexe H2 contient aussi, entre les régions E et K, le gène Ss, qui ne concerne pas l'histocompatibilité. On peut considérer que Ss sépare H2 en deux complexes génétiques différents mais étroitement liés, ce qui le rapproche singulièrement de la structure du système d'histocompatibilité majeur HL-A, de l'espèce humaine. (471)

F - Exceptions apparentes aux lois de la greffe

1) Action de facteurs non génétiques

Les facteurs immunogénétiques ne sont pas les seuls à déterminer l'acceptation d'un greffon. Il existe d'autres causes, plus triviales, qui peuvent entraîner des exceptions aux lois de la greffe. Bien que l'on puisse en minimiser l'importance par le choix de bonnes conditions d'expérimentation, il ne faut pas oublier leur existence (442). Le poids, la taille, l'âge, le sexe, l'état nutritionnel, hormonal et pathologique du receveur influent sur le destin d'une greffe (128). L'hypervitaminose A peut faire rejeter des autogreffes (347). Le choix du site (227), son état physiologique, tel que le stade de repousse du poil dans le cas des greffes de peau (472), son état de vascularisation, d'irritation, d'infection microbienne, peuvent avoir beaucoup d'importance. Il existe d'ailleurs des sites anatomiques "privilegiés" où pourront être acceptés des greffons génétiquement incompatibles, le plus souvent à cause d'une vascularisation particulière qui met à l'abri des réactions immunitaires. Nous trouvons parmi ces sites, le cerveau (499), la chambre antérieure de l'oeil, la poche jugale du hamster, l'espace sous-capsulaire rénal (pour plus de détails, voir réf. 10). Le testicule, en dépit de sa vascularisation, est également un site "privilegié" (16).

Enfin la technique de greffe utilisée (cellules isolées, organe entier ou fragment solide) ainsi que la quantité de matière greffée peuvent avoir une importance capitale : des greffes syngéniques d'une seule cellule leucémique ont pu être pratiquées avec succès (3) (126), mais dans la plupart des cas, un certain nombre de cellules, extrêmement variable d'une tumeur à l'autre, est nécessaire au succès d'une greffe tumorale (ceci même dans un système génétiquement compatible)*. Cette dépendance directe de la dose s'exprime parfois par une notion quantitative caractéristique pour chaque

* Cette notion n'est sans doute qu'apparemment en contradiction avec les lois immunogénétiques. Nous verrons plus loin, avec toute l'insistance nécessaire, que les tumeurs sont pourvues d'antigènes de transplantation étrangers aux tissus sains de l'organisme porteur. D'où une faible, mais réelle incompatibilité immunogénétique existant entre les cellules tumorales et les cellules normales, même dans un système syngénique.

système hôte-tumeur : le nombre inducteur moyen (TD50^{*} chez les Anglo-Saxons) qui indique le nombre de cellules tumorales qu'il faut injecter à chacune des Souris d'un groupe expérimental pour espérer obtenir un taux de prise de 50 % chez ce groupe (194). Dans le cas de l'incompatibilité génétique "faible", l'influence du nombre de cellules contenues dans l'inoculum est primordiale sur le pourcentage de prises (426). De même, pour des greffes de peau allogéniques, la durée de survie est étroitement dépendante de la surface de ces derniers (257) (507). Enfin, lorsqu'il s'agit d'un greffon tumoral, la "virulence" propre de la tumeur peut l'amener à transgresser des barrières immunitaires (110).

2) Exceptions à la deuxième loi

Certaines greffes allogéniques sont parfois acceptées. On connaît depuis longtemps des tumeurs de Souris et de Rat qui se développent, avec des taux de prise variables, chez de nombreuses souches inbred, ou chez des sujets qui n'appartiennent à aucune souche inbred. Ces tumeurs (tumeur de Ehrlich, etc...) ont été longtemps utilisées dans des expériences d'immunité antitumorale, mais sont pratiquement abandonnées de nos jours en raison de leur variabilité et de leur manque de spécificité. D'autre part, on peut amener artificiellement un receveur pressenti, à accepter des greffes incompatibles de tissu normal ou tumoral (voir un peu plus loin).

Outre les raisons "triviales" que nous avons évoquées au paragraphe précédent, il existe des causes d'exception à la deuxième loi de la greffe, qui résultent tout à fait de mécanismes immunogénétiques, mais qui s'appliquent dans des situations un peu particulières et souvent artificielles : la perte de spécificité antigénique d'une tumeur, la facilitation, la tolérance immunitaire.

a) Perte de spécificité d'une tumeur

La croissance tumorale se caractérise par une prolifération anarchique de cellules, et par conséquent, par de nombreuses mitoses. Ce grand nombre de mitoses favorise l'apparition de mutations, de recombinaisons génétiques et de pertes de fragments chromosomiques.

Cette propriété du matériel tumoral permet d'expliquer plusieurs pertes de la spécificité d'histocompatibilité, qu'on peut sans doute classer

* "Tumor dose fifty". Ce terme est employé par un bon nombre d'auteurs, mais n'est nullement le seul qui exprime cette notion.

en deux types bien distincts : les "variants isoantigéniques", et les pertes de spécificité provoquées artificiellement.

i) "Variants isoantigéniques"

Cette exception se produit dans le cas de tumeurs induites chez des hybrides F_1 . Considérons par exemple une tumeur originaire d'un hybride F_1 formé entre deux souches congéniques résistantes $H2^b$ et $H2^d$. Elle est pourvue du génome $H2^b/H2^d$. Elle sera normalement rejetée comme une greffe allogénique si elle est transplantée chez un animal d'une souche parentale $H2^b/H2^b$ ou bien $H2^d/H2^d$. Il arrive cependant que de telles greffes soient acceptées, et elles deviennent ensuite totalement spécifiques de leur nouvel hôte. Ainsi, une tumeur originaire d'hybride de génotype $H2^b/H2^d$ pourra donner lieu à un "variant" compatible avec le génotype $H2^b/H2^b$, qui deviendra ainsi spécifique du parent porteur du même génome. Il y a donc eu, au sein de certaines cellules de cette tumeur, le remplacement d'un "allèle" $H2^d$ par un "allèle" compatible avec $H2^b$ (235) (239).

ii) Pertes de spécificité provoquées artificiellement

On peut également adapter une tumeur homozygote en $H2$, à un hôte de génotype $H2$, homozygote lui-aussi, mais différent. Autrement dit, il est possible de faire se développer une tumeur en présence, et en dépit, d'une différence immunogénétique majeure*. Ce type de perte de spécificité est provoqué artificiellement, en transplantant une tumeur sur un receveur incompatible dépourvu de compétence immunitaire (par exemple un fœtus), chez lequel la croissance tumorale n'est pas entravée par une réaction immunitaire. Après quelques transplantations successives, la tumeur peut croître normalement chez les receveurs "incompatibles" adultes et normaux, car elle a définitivement perdu sa spécificité (247) (323).

Contrairement à la formation de "variants" qui sont dus à un avantage sélectif résultant d'un remaniement du génome de cellules d'origine hétérozygote, il ne semble pas qu'il y ait, dans ces pertes de spécificité, un changement du génome des cellules tumorales homozygotes. Il s'agit

* On peut même transgresser une barrière immunologique existant entre deux espèces animales.

plutôt d'un changement dans l'expression de ce génome, d'où résultent des transformations au niveau phénotypique, caractérisées par une concentration anormalement faible en antigènes de transplantation, sur la surface des cellules ainsi adaptées (323).

b) La "facilitation"

On savait depuis longtemps que le fait de donner à un sujet un premier traitement avec un antigène, a pour résultat habituel de renforcer la barrière immunitaire entre le sujet et l'antigène. C'est le principe de l'immunisation.

Cependant, dans certains cas, loin d'augmenter la résistance d'un sujet vis-à-vis d'un greffon tumoral incompatible, l'administration de certaines préparations de cette tumeur avait pour résultat de diminuer fortement, voire supprimer, la résistance naturelle. Cette constatation paradoxale fut par un temps dénommée "effet XYZ", ce qui souligne son caractère déroutant (70).

Il fut ensuite montré que ce phénomène est spécifique de l'antigène considéré (224), et qu'il existe en même temps que le phénomène d'immunisation. Selon le système génétique considéré, le mode de présentation et la quantité d'antigènes injectés, et la chronologie des traitements, on peut obtenir soit une immunisation (rejet accéléré) soit une facilitation de la greffe (rejet retardé ou même supprimé).

La propriété de "faciliter" un greffon incompatible, provoquée par un prétraitement donné chez un premier animal, peut être transmise à un deuxième animal au moyen d'une injection de sérum. Ce sont en fait des anticorps contenus dans le sérum de l'animal traité, spécifiques des antigènes du greffon, mais non cytotoxiques pour ses cellules, qui provoquent la facilitation (330). Les "anticorps facilitants" auraient le rôle de "protecteurs" des sites antigéniques du greffon allogénique, les mettant ainsi à l'abri de l'action cytotoxique des cellules immunocompétentes du portegreffon. Les mécanismes élémentaires de cette protection sont sans doute de types différents (62) (63). Il existerait des anticorps spécifiques capables de "protéger" un greffon incompatible contre la destruction à support cellulaire.

Le destin d'un greffon résulterait de l'équilibre final existant entre la facilitation et l'immunité cellulaire, cet équilibre pouvant aller dans un sens ou dans l'autre, suivant les conditions expérimentales. Il va sans dire que ce fait inattendu est lourd de conséquence (revue générale : réf. 478).

c) La tolérance immunitaire

Un autre phénomène, de nature immunitaire, peut entraîner la prise de greffons incompatibles. Il relève d'une notion fondamentale en immunologie : la reconnaissance du "soi" et du "non soi" (66). Un sujet, encore immature sur le plan immunitaire (foetus ou nouveau-né), est mis en contact avec un antigène étranger. Une fois atteint l'âge adulte, il se révélera totalement incapable de réagir contre ce même antigène, bien que sa réactivité contre tout autre antigène n'ait nullement été affectée. Cet état de tolérance, qui est spécifique, pourra se prolonger pendant assez longtemps durant la vie de l'animal ainsi traité (307).

Dans l'immunologie de transplantation, on peut appliquer cette technique pour réaliser des greffes de peau normalement incompatibles (286) ainsi que des greffes de tumeurs. On peut ainsi provoquer la perte de spécificité de lignées de cellules tumorales (246).

L'induction de la tolérance n'est pas un phénomène de "tout ou rien", mais peut se présenter avec des degrés d'intensité variables (47). Il dépend étroitement, entre autres, de la quantité d'antigènes (ou plutôt de "toléragènes"), introduits lors du prétraitement (43) (284) (286).

On a pu établir une tolérance immunitaire chez des sujets adultes (pourvus également d'une compétence immunitaire normale), en leur injectant des quantités soit très petites, soit au contraire très grandes, de l'antigène considéré, les doses intermédiaires induisant au contraire une hyperréactivité (322). Mitchison (322), pense que ces "paralysies immunitaires" observées chez l'adulte, et la "tolérance" induite chez le nouveau-né, sont deux phénomènes identiques, ne différant l'un de l'autre que par des aspects quantitatifs (revue récente sur ce sujet : réf. 262).

3) Exceptions à la troisième loi

Comme il existe des mécanismes capables de "lever une interdiction" dans la prise d'un greffon, il existe une autre catégorie de mécanismes qui, au contraire, aboutissent à faire rejeter des greffes "permises" par les lois de la transplantation. Ainsi, selon la troisième de ces lois, un greffon d'origine parentale devrait être parfaitement accepté par un hybride F_1 semi-syngénique. On a cependant observé de nombreuses exceptions à cette loi, regroupées par le terme descriptif d'"effets hybrides". Ceux-ci peuvent avoir plusieurs causes. Leur description est assez longue et est abordée au chapitre suivant. L'un d'entre eux constitue le sujet du travail expérimental décrit dans la suite de cette Thèse.

CHAPITRE 2

LES EFFETS HYBRIDES

A - Introduction

Depuis 1960 environ, de nombreux auteurs ont observé que, chez la Souris, des tissus parentaux greffés sur des hybrides F_1 prennent mal, contrairement aux lois formulées précédemment.

Ces observations concernent aussi bien des tissus non cancéreux, tels que la peau (114), les cellules thymiques (78) (388) (460), lymphoïdes spléniques (58) (72) (78) (137) (352) (384) (430) (480), ou hématopoïétiques (78) (80) (82) (89) (140) (142) (296) (389), que des tissus de diverses tumeurs, telles que des leucémies (134) (136) (152) (418) (445) (446), lymphomes (86) (176) (210) (424), lymphosarcomes (100) (167) (169), sarcomes (177) (323) (373), hépatomes (427) (428) et carcinomes mammaires (177) (178). Ces anomalies sont limitées actuellement à la Souris.

Les exceptions à la troisième "loi" de la transplantation se rencontrent dans des cas divers. Les conditions expérimentales, les critères de prise de greffe, ainsi que les résultats obtenus sont également variables d'un système à l'autre. Il ne semble donc pas trop étonnant que les explications proposées soient, elles aussi, diverses, tout comme les termes employés pour les définir.

Nous avons proposé de désigner par "effet hybride" (terme introduit par Snell et Stevens) (446) le fait qu'une greffe parentale, que qu'elle soit, se développe mal chez un hybride F_1 semi-syngénique, sans préjuger des mécanismes qui en sont responsables (65). Dans le présent propos, ce terme d'"effet hybride" ne concerne pas les phénomènes qui résultent de la fusion de deux cellules (32), ni l'action d'un greffon parental sur un hôte hybride F_1 (474).

Trois principales explications ont été jusqu'ici proposées pour expliquer certains effets hybrides : la résistance hybride, l'inhibition allogénique, et l'hyperréactivité hybride. D'autres effets hybrides ont été observés, qui ne s'intègrent dans aucune de ces trois théories.

Chacune de ces trois théories apporte une contribution nouvelle à l'immunogénétique. Avant d'aborder l'hyperréactivité hybride, qui fait l'objet de cette Thèse, nous allons, dans ce chapitre, examiner et discuter les deux premiers mécanismes, à savoir : la résistance hybride et l'inhibition allogénique.

B - Résistance hybride

Cette théorie a été avancée par Cudkowicz en 1965, à la suite de l'observation d'effets hybrides présentés par des greffes de moëlle osseuse normale, ou encore certains lymphomes (85) (86). Il a proposé un mécanisme immunitaire dû à l'existence d'un gène particulier au sein de $H-2$, gène dont les allèles ne s'expriment pas entièrement chez l'hybride F_1 .

1) Description du phénomène

L'auteur injecte de la moëlle osseuse par voie intra-veineuse à des receveurs préalablement irradiés à forte dose. Les cellules greffées repeuplent rapidement les organes sanguifères. Il en résulte, à ce niveau, une importante activité mitotique qui peut se mesurer par la fixation d'un précurseur de l'ADN. L'auteur utilise, dans ce but, la 5-iodo-désoxyuridine marquée par l'iode 131 (85). La mesure du niveau de radioactivité de la rate, quelques jours après la greffe, fournit un bon critère d'acceptation de la moëlle osseuse : les greffes syngéniques et allogéniques diffèrent très nettement.

Les greffes parentales sur hybrides F_1 se comportent généralement comme des greffes syngéniques. Cependant, dans certains cas, elles sont rejetées comme des greffes allogéniques. Ce cas particulier d'effet hybride a fait l'objet d'une étude approfondie par son auteur.

2) Nature immunitaire du phénomène

Diverses expériences ont montré que cet effet est sujet à des modifications lorsqu'on perturbe les défenses immunitaires de l'hôte : il est supprimé par une augmentation de la dose d'irradiation (85) (86) et il est modifié par l'administration d'un adjuvant tel que le Corynebacterium parvum (dans le sens de la facilitation) (86). Il est également amplifié ou diminué chez des hybrides qui ont reçu un prétraitement de tissu lymphoïde parental (85) (90) (91). Il est étroitement dépendant de l'état de maturité immunitaire de l'hybride (85) (86) (352), et semble pouvoir être diminué en cas de tolérance induite à la naissance (85). Enfin, on le retrouve chez des radiochimères constituées par des animaux qui ne présentent pas normalement d'effet hybride, et une moëlle osseuse ayant cette propriété (83) (85).

3) Aspect génétique

Du point de vue génétique, les conditions requises pour observer cet effet hybride sont très strictes : à la suite d'une étude très soignée faite avec Stimpfling (85) (88) (89) (92), Cudkowicz a pu isoler un gène responsable. Il l'a baptisé Hh1 (hybrid histocompatibility-1) (86) et en a identifié jusqu'ici 4 allèles : $Hh1^a$, $Hh1^b$, $Hh1^c$ et $Hh1^o$ (87). Les trois premiers allèles déterminent la synthèse d'antigènes "parentaux", mais seulement lorsqu'ils se trouvent à l'état homozygote. L'allèle $Hh1^o$, à l'état homozygote aussi bien qu'à l'état hétérozygote, détermine l'absence d'antigène "parental" (87). Il en résulte que des hétérozygotes de génotypes $Hh1^a/Hh1^o$, ou $Hh1^a/Hh1^b$, par exemple, ne possèdent pas d'antigène de transplantation "parental" présent chez un génotype homozygote pour les allèles $Hh1^a$ ou $Hh1^b$. D'où un rejet de ces greffes parentales de la part d'un hybride F_1 .

Si une souche parentale est de génotype $Hh1^o/Hh1^o$, elle ne possède donc pas d'antigène "parental", et la greffe de sa moëlle osseuse sur un hybride F_1 semi-syngénique ne sera pas sujette à un rejet de ce type.

Le gène Hh1 est situé à l'intérieur de la "région" désignée par le symbole D, contenue elle-même dans H2 (86) (voir aussi figure 1-4). En plus de cette condition génétique nécessaire à l'obtention du phénomène, d'autres

gènes agissent sur son intensité (mesurée par le nombre de cellules médullaires parentales qu'il faut injecter à un hybride F_1 pour vaincre sa résistance) : le contexte génétique général des deux parents de l'hybride, ainsi que l'allèle présent en H2 chez le parent qui n'est pas le donneur de greffe, influent sur l'intensité du phénomène (85).

4) Discussion

D'après ce qui précède, il existe chez la Souris un gène Hh1, étroitement lié à H2, qui détermine la synthèse d'antigènes de transplantation et qui n'est pas codominant^{*}. Il faut insister sur le fait que ces antigènes de transplantation ne s'expriment pas sur toutes les cellules, mais seulement sur les cellules de la moëlle osseuse ou celles qui en dérivent (87).

De plus, il existerait d'autres gènes de type Hh, différents de Hh1 (86) (275). L'un d'eux serait lié au sexe (84) (86). L'influence d'interactions d'autres gènes avec Hh1 vient compliquer le phénomène (36) (85) et une infection virale du greffon augmente l'expression de gène(s) Hh (419).

Cudkowicz a désigné ce cas d'effet hybride par le terme "résistance hybride".

Cependant, il faut observer que dans des conditions voisines de celles de Cudkowicz, Popp a obtenu des phénomènes relevant d'un mécanisme génétique entièrement différent (389) (390) (391).

Par ailleurs, Goodman et coll. n'ont pu retrouver le phénomène de la "résistance hybride" (138) (139) (141) (142) (143) et ils pensent que les "mauvaises croissances" (poor growth) de cellules parentales greffées chez

* Le fait que ce locus, déterminant un antigène de transplantation, ne s'exprime pas de façon codominante est une exception unique, dans les connaissances actuelles, aux lois de la transplantation considérées sous l'aspect de la biologie moléculaire. Son caractère exceptionnel apparaît donc plus spectaculaire à ce niveau, qu'au niveau de la constatation expérimentale qu'un greffon parental ne se développe pas toujours chez un hybride F_1 semi-syngénique.

des hybrides ne sont pas dues à un mécanisme immunitaire. Ils estiment que le nouvel environnement, constitué par l'organisme hybride, est un milieu défavorable à leur prolifération. Parmi les "facteurs défavorables" que les cellules parentales peuvent rencontrer chez un hybride F_1 , il faut citer la possibilité d'une cytotoxicité quasi-immédiate qu'exerceraient les cellules d'hybrides sur le greffon parental, entraînant un rejet de greffe de nature non immunitaire. Ce mécanisme de destruction a été appelé "inhibition allogénique".

C - Inhibition allogénique

Cette théorie a été avancée par Hellström et Möller, pour expliquer des effets hybrides présentés par certaines tumeurs (176) (177). Selon ces auteurs, les rejets de tumeurs parentales par des hybrides F_1 ne résultent pas d'une réaction immunitaire " F_1 -antiparent", mais d'une action cytotoxique que des cellules de l'hybride (immuno-compétentes ou non) exercent sur le greffon parental. Cette action cytotoxique serait due aux différences de structures antigéniques qui existent entre les cellules parentales et celles de l'hybride. Ces dernières sont en effet pourvues d'antigènes allogéniques par rapport au greffon, antigènes dus à la contribution du génôme de l'autre lignée parentale.

Si on admet une cytotoxicité des cellules d'hybrides à l'égard des cellules parentales, cytotoxicité due à la présence des antigènes allogéniques qui s'y trouvent, on devrait observer, a fortiori, la même cytotoxicité lorsque des antigènes allogéniques sont ajoutés à des cellules "cibles". Comme cette cytotoxicité ne repose pas sur un phénomène immunitaire, elle peut être considérée comme un nouveau mécanisme de rejet des greffes et présente de ce fait une grande importance théorique. Pour cette raison, cette hypothèse a suscité beaucoup d'études expérimentales.

Il faut cependant rappeler que primitivement, le terme d'"inhibition allogénique"* a été introduit dans un but "entièrement descriptif"

*De même que le terme de "préférence syngénique" employé moins souvent comme synonyme d'inhibition allogénique.

(Hellström, discussion qui suit réf. 181), pour caractériser le fait que des tumeurs parentales se développent mal chez des hybrides F_1 (il était donc synonyme du terme d'"effet hybride"). Il a été ensuite utilisé pour décrire des phénomènes observés in vitro (205). Dans un dernier stade enfin, il a été employé pour caractériser les mécanismes responsables des phénomènes décrits précédemment, définissant cette fois un concept théorique nouveau et perdant son sens descriptif primitif (334).

Pour bien comprendre cette théorie dont la génèse a été assez complexe, il nous paraît souhaitable de présenter dans l'ordre chronologique les principales expériences qui ont amené Hellström à la concevoir et à la formuler.

1) Bases expérimentales

a) recherches in vivo

En 1963, Hellström observe que certains néoplasmes, originaires de diverses lignées murines, sont acceptés beaucoup moins facilement par des hybrides F_1 que par leurs hôtes syngéniques.

Cet effet hybride se caractérise par un taux de prise très inférieur, et également par une période de latence* beaucoup plus longue, lorsque la greffe est acceptée (179) (182). Cependant, une fois amorcée, la croissance tumorale est aussi rapide chez les hybrides que chez les témoins (179). Ces faits ne s'observent qu'à la condition d'inoculer un faible nombre de cellules tumorales (179). Ils sont indépendants du sexe des receveurs, ainsi que du sens dans lequel le croisement a été effectué (179).

Les tumeurs qui manifestent cet effet peuvent être spontanées, induites par virus, par rayons X ou par carcinogène chimique (179) (182). Elles peuvent être des lymphomes (176), des sarcomes ou des carcinomes (177). Le phénomène a été observé avec un grand nombre de tumeurs issues de souches inbred de géotypes différents. Dans certains cas, Hellström

* Temps écoulé entre le jour de la greffe tumorale et le jour où la tumeur devient détectable par palpation.

a utilisé des "variants"^{*}: tumeurs apparues primitivement chez des hybrides F_1 , mais ayant ensuite été "adaptées" par sélection antigénique (178), à l'une ou l'autre des souches parentales, dont elles sont devenues spécifiques (176). Le nombre de transplantations de routine que les tumeurs ont subies depuis leur apparition ou leur induction, peut être très variable (182).

Hellström a tout d'abord étudié la croissance de tumeurs parentales sur des hybrides en fonction de leur statut immunitaire. Il a irradié des hybrides F_1 à 450 r, 24 heures avant la transplantation d'un petit nombre de cellules néoplasiques parentales, sans observer de modification de l'effet hybride (176) (182). Le même résultat a été obtenu plus tard en utilisant des hybrides thymectomisés et irradiés (268) (329).

Par ailleurs, si l'effet hybride est dû à une réaction immunitaire, il est normal que cet effet soit fortement amplifié lors d'une réaction de "seconde intention". Dans le but de vérifier cette hypothèse, Hellström a prétraité des hybrides avec des fragments de tissus parentaux (tissus sains et néoplasiques) stérilisés préalablement aux rayons X, sans observer de modification de l'effet hybride (182).

De ces deux séries d'expériences, l'auteur conclut à l'absence de réaction immunitaire dans le phénomène étudié par lui.

Par ailleurs, le phénomène peut être observé chez des hybrides F_1 formés entre des souches congéniques ne différant entre elles que par le locus H2, ce qui élimine le rôle de facteurs hormonaux ou métaboliques éventuels.

Dans ces expériences, la seule différence entre hôte et greffe réside dans l'existence d'un antigène de transplantation, antigène présent chez le premier (hybride) et absent chez le second (tumeur).

L'auteur conclut à la responsabilité directe de cet antigène de transplantation allogénique dans la destruction des cellules du greffon, et il s'est attaché à trouver des modèles expérimentaux rigoureux, destinés à vérifier que le seul contact de cellules vivantes avec des antigènes allogéniques peut être fatal à une certaine partie d'entre elles.

* Voir chapitre 1, sous-chapitre F, paragraphe 2ai.

TECHNIQUES

CRITÈRES D'ÉVALUATION DE LA DESTRUCTION
DES CELLULES "CIBLES"

Cultures simultanées des cellules "cibles" et "tueuses"	Cytopathogénicité évaluée par examen au microscope des cellules "cibles" (183) (189)
	Absorption du bleu Trypan par les cellules tuées (183) (191) (324) (325) (333) (335) (336)
	Libération d'un isotope préalablement fixé par les cellules "cibles", après leur destruction : ^{14}C (199) (204) ou ^{51}Cr (200) (201) (282)
	Inhibition, par la présence de cellules allogéniques, de l'incorporation par les cellules cibles de ^{14}C -thymidine ajoutée à la coculture (314)
	Test de l'inhibition de colonies (181) (183) (185) (186) (190)
Technique des "plaques" de lyse d'une monocouche de cellules cibles (155), en des points où sont placées des cellules tueuses.	Nombre de plaques observées dans plusieurs systèmes (77) (276) (328) (332) (333) (334) (335) (336) (337)
	Développement, chez les porteurs, des tumeurs préalablement "neutralisées" <u>in vitro</u> (37) (174) (182) (183) (189) (327) (328) (333) (334) (336)
Technique de neutralisation par coculture de cellules tumorales "cibles" par coculture avec des cellules "tueuses", <u>in vitro</u> .	
Technique de neutralisation par injection du mélange sur des porteurs syngéniques (231) (438)	

b) Recherches in vitro

i) principe

La vérification de l'hypothèse précédente nécessitait la démonstration expérimentale des points suivants : 1. Les cellules "cibles"* sont détruites par la présence d'antigènes allogéniques portés par d'autres cellules, (cellules "tueuses"*) . 2. Le contact, entre les deux sortes de cellules, est responsable de cette destruction. 3. L'action de ce contact toxique est uniquement due à la différence des antigènes présents sur les membranes cellulaires. 4. Ces phénomènes sont indépendants de la compétence immunitaire de l'une ou l'autre sorte de cellules engagées dans ces processus.

ii) méthodes

Dans ce but, Hellström a mis en présence, in vitro, des cellules "cibles" et des cellules "tueuses", porteuses d'antigènes allogéniques. De nombreux autres auteurs ont effectué des expériences comparables.

La mesure de la destruction des cellules "cibles" par les cellules "tueuses" peut se faire par plusieurs techniques, et selon différents critères : le tableau 2 - I en donne un aperçu. Le contact intime entre les cellules est obtenu en ajoutant des substances agglutinantes : le plus souvent de la phytohémagglutinine (PHA), ou un antisérum hétérologue.

iii) résultats

Lorsque les cellules "cibles" et "tueuses" sont mises en présence, sans ajouter aucune autre substance, on n'observe, à première vue, aucun phénomène particulier. Il semble que l'établissement d'un contact intime

* Pour faciliter l'exposition nous appelons "cibles" les cellules vivantes dont la viabilité sera mesurée après contact avec des antigènes allogéniques ; nous appelons "tueuses" les cellules ajoutées, porteuses des antigènes allogéniques, et dont le destin n'est pas toujours étudié. Ce vocable ne signifie pas que les "cibles" sont nécessairement incapables d'exercer également un effet cytotoxique sur les "tueuses". Dans toutes les expériences, les cellules "tueuses" sont en excès par rapport aux "cibles".

intercellulaire soit indispensable (199) (204) (324). Dès que celui-ci est assuré, (par l'adjonction d'un agent agglutinant tel que la PHA ou un antisérum hétérologue) on observe la destruction d'une grande quantité de cellules "cibles", lorsque les cellules "tueuses" proviennent d'un individu allogénique ou hybride F_1 (37) (174) (183) (186) (189) (191) (199) (200) (204) (324) (328) (336). Cette destruction des cellules cibles peut s'accompagner de cassures chromosomiques (118) (193). La présence de complément n'est jamais indispensable pour observer cet effet cytotoxique, et les cellules "tueuses" doivent être en excès par rapport aux "cibles" (37) (204) (282). Plus on augmente la quantité de cellules "tueuses", plus l'effet est important (154) (282) (337).

Divers arguments suggèrent que la cytotoxicité observée à la suite de ce contact ne repose pas dans tous les cas, sur un mécanisme immunitaire, même dans le cas (très fréquent) où les cellules "tueuses" utilisées sont originaires d'un tissu lymphoïde. Ces arguments sont les suivants :

1. On pourrait penser que la présence d'agent tel que la PHA favorise l'établissement d'une réaction immunitaire in vitro (196), mais la rapidité avec laquelle la destruction des cellules "cibles" survient la rend différente d'une réaction immunitaire (336). Les cellules "tueuses" immunocompétentes exercent leur cytotoxicité très rapidement, sans même avoir subi de transformation blastique (20).
2. Lorsque des cellules lymphoïdes allogéniques ont détruit des cellules "cibles", le fait de les mettre en contact avec une deuxième culture de "cibles" semblables aux premières n'amplifie pas l'effet cytotoxique. Il n'y aurait donc pas, dans ce cas-ci, de sensibilisation immunitaire in vitro (338).
3. Quand la destruction des cellules "cibles" parentales, par des "tueuses" hybrides F_1 , a lieu, une réaction immunitaire est théoriquement impossible si on se réfère aux lois de la greffe (il faut cependant remarquer que les cellules "cibles" utilisées sont d'origines soit néoplasique, soit embryonnaire, et de ce fait porteuses d'antigènes anormaux contre lesquels une réaction immunitaire serait concevable) (317).
4. Dans plusieurs systèmes, on a observé que la destruction des cellules "cibles" a lieu, même si les cellules "tueuses" sont incapables de réagir sur le plan immunitaire : soit qu'elles viennent d'un donneur rendu artificiellement tolérant (326), soit qu'elles viennent de divers tissus dépourvus

de compétence immunitaire (37) (186) (189) (328) (335) soit qu'elles aient été complètement inactivées par une forte irradiation (37) (182) (189) (325) (328) (332) (335) (336), par ultra-sons (37) (174) (186) (190) ou par homogénéisation (182) (191). En fait, même de simples extraits d'antigènes allogéniques peuvent exercer une cytotoxicité sur des cellules "cibles" et dans ce cas là d'ailleurs, l'artifice d'ajouter un agent agglutinant devient inutile pour l'observation de la cytotoxicité (191). Quand les cellules "tueuses" sont d'origine lymphoïde, elles exercent leur pouvoir de destruction même si elles ont subi une inhibition pharmacologique de la synthèse des acides nucléiques et des protéines (198) (327).

Tous ces faits militent en faveur d'une action cytotoxique due à un mécanisme nouveau, de nature non immunitaire.

Il semble que ce soit bien le contact des antigènes des cellules "cibles" avec des antigènes allogéniques qui entraîne leur mort. La séparation des cellules "cibles" et "tueuses" par une membrane "Millipore" supprime l'effet cytotoxique, du moins dans certains cas (204). De plus, si les "cibles" sont "protégées" au moyen d'un antisérum spécifique non cytotoxique qui recouvre leurs antigènes, elles ne sont pas détruites (327). De même, si les antigènes allogéniques des cellules "tueuses" sont masqués par le même procédé, ces dernières ne peuvent plus détruire les "cibles" (174) (182) (190) (325) (327).

Des expériences de Möller ont permis de pousser encore plus loin la notion précédente. Cet auteur a montré que la destruction de cellules "cibles" apparaît non seulement lorsque ces dernières sont mises en présence d'antigènes allogéniques, mais également lorsqu'elles sont mises en contact avec des antigènes syngéniques, mais présentant un "arrangement structural" différent sur la surface cellulaire : des monocouches de cellules "cibles" d'hybrides F_1 ont été détruites par des cellules "tueuses" d'origine parentale, en présence d'agent agglutinant (328) (332) (335). Les cellules parentales "tueuses" ne contiennent aucun antigène de transplantation qui ne soit également présent sur les cellules "cibles", et seuls la disposition sur la surface cellulaire, et la quantité, de ces antigènes, diffèrent entre les deux types de cellules. Möller a pu montrer que les destructions observées dans ces expériences ne peuvent être attribuées à une réaction immunitaire "parent-anti F_1 " (328) (332) (335).

De tous ces faits a jailli un concept nouveau, à savoir que la confrontation de cellules dont la surface cellulaire diffère par la nature des antigènes de transplantation, ou même par la répartition spatiale d'antigènes semblables, peut aboutir à leur mort, et ceci par une action indépendante des phénomènes immunitaires.

2) Discussion du concept d'inhibition allogénique

Il semble donc bien que le contact de cellules vivantes avec des antigènes de transplantation soit allogéniques, soit syngéniques, mais ayant une répartition spatiale différente, entraîne la mort d'une partie de ces cellules. Le mécanisme de cette action est inconnu, mais il semble différent de l'immunité, avec des exigences génétiques particulières (260).

Par ailleurs, certains auteurs ont pu expliquer par l'inhibition allogénique les résultats d'expériences effectuées in vivo, mais sans apporter la preuve absolue de l'existence des mécanismes exposés précédemment (69) (116) (209) (216) (248) (252) (345) (433).

Cependant, une généralisation trop hâtive de cette théorie doit être faite avec beaucoup de prudence. Il existe un certain nombre de faits qui s'accordent mal avec les notions précédentes.

a) Contact entre cellules de nature différente sans effet cytotoxique détectable

Si le simple contact de cellules "cibles" avec des antigènes allogéniques peut entraîner leur mort, il ne semble pas toujours suffisant (154). Quand ce contact est obtenu par la polylysine, la cytotoxicité n'apparaît pas (156) (199). Lorsque l'agrégation cellulaire a été obtenue par un excès de PHA, il n'y a pas de destruction (201). Lorsqu'on ajoute de la cortisone à des cellules allogéniques intimement unies les unes aux autres, on n'observe là encore, aucun phénomène cytotoxique (182) (192) (198) (199). Par ailleurs, dans certains systèmes expérimentaux, l'inhibition de la respiration cellulaire supprime la cytotoxicité (198) (199) (202).

Lorsque des cellules sont ensemencées sur "feeder layers"* , même allogéniques, on n'assiste pas à une inhibition allogénique, mais plutôt à une "stimulation allogénique" (Hauschka, discussion qui suit réf. 181). La fusion (32) entre cellules allogéniques, au cours de laquelle on est obligé d'admettre que le contact est très intime, entraîne souvent une hybridation cellulaire "qui n'est pas seulement un mariage, mais un heureux mariage entre cellules et qui donne une progéniture viable" (Barski, discussion qui suit réf. 185). Notons que la coculture de cellules étrangères dont une lignée est de nature néoplasique, l'autre pas, entraîne l'inhibition de la lignée non néoplasique par la lignée tumorale, mais pas l'inverse (31) (172) (205). Enfin, il faut signaler que certains auteurs n'ont pas observé l'inhibition allogénique, dans des systèmes expérimentaux où se trouvaient réunies toutes les conditions favorables à sa manifestation (39) (74).

Par ailleurs, les chimères allogéniques, ainsi que les lignées murines tétraparentales** décrites par Mintz (316) n'existeraient pas si l'inhibition allogénique était un mécanisme général et puissant (Hauschka, discussion qui suit réf. 181).

La cytotoxicité de cellules hybrides F_1 sur des cellules "cibles" parentales, observée chez la Souris, ne se retrouve pas chez le Rat (282). De même, les modalités de la destruction cellulaire varient, pour le même système génétique, avec la nature des cellules "tueuses" utilisées (177) (338).

Chez la Souris, l'adjonction d'un agent agglutinant est toujours nécessaire si on veut détruire des cellules "cibles" avec des cellules allogéniques (37) (186) (190). Cette condition n'est plus absolue avec des cellules humaines (77) (205) (337).

* Couche de cellules irradiées, destinées à fournir des éléments nutritifs à des cellules vivantes qu'on veut cultiver, dans une boîte de Petri par exemple (401).

** Appelés aussi "allophéniques". Résultent de la "soudure" de fractions d'embryons appartenant à des souches différentes, réimplantées dans un utérus. Cette opération remarquable donne naissance à des Souris tout à fait normales mais dont les cellules sont porteuses de génomes (et donc d'antigènes de transplantation) différents.

En somme, les destructions de cellules "cibles" par d'autres cellules peuvent se produire dans des conditions extrêmement diverses (381) et nous pensons qu'il faut se garder d'appeler "inhibition allogénique" n'importe lequel de ces phénomènes, avant un examen approfondi.

b) "inhibition syngénique"

La nécessité qu'il y ait une différence entre la répartition des antigènes des cellules "tueuses" et "cibles" a été souvent soulignée, pour observer une cytotoxicité. Cette condition est d'ailleurs exprimée clairement par le terme d'"inhibition allogénique". Cependant, il ne faut pas perdre de vue qu'on a également pu observer la destruction de certaines cellules "cibles", confrontées avec des lymphocytes syngéniques (185) (186) (219) ou même autologues (77) (276). Cette "inhibition syngénique", qui peut même parfois s'observer en l'absence d'agent agglutinant (219) (282) est très souvent quantitativement inférieure à l'inhibition allogénique, mais pas dans tous les cas (380) (382) (383).

c) Nécessité d'une compétence immunitaire

Si le contact intercellulaire peut entraîner la destruction de cellules "cibles" dans de nombreux cas, il faut noter que, contrairement à la théorie de l'inhibition allogénique, plusieurs auteurs ont trouvé que la cytotoxicité ainsi obtenue semble étroitement liée à la compétence immunitaire des cellules "tueuses" (154) (199) (203) (317) (318).

D'autre part, il convient de considérer que le contact de cellules lymphoïdes non sensibilisées avec un antigène allogénique, constitue un stimulus à leur prolifération (stimulation allogénique) (112) (214) (496) et que des réactions "immunitaires" primaires (39) (68) (132) (170) (228), ont pu être obtenues in vitro dans certaines conditions, ainsi que des actions cytotoxiques de nature immunitaire (35) (155) (413) (475) (495) (498).

En définitive, la cytotoxicité des lymphocytes résulterait d'une activation qui pourrait être obtenue soit de façon spécifique (par préimmunisation du donneur), soit de façon non spécifique (par un stimulus tel que la PHA). Deux stimuli différents appliqués dans le même système, peuvent soit se bloquer, soit s'additionner (38) (201) (276) (331).

On peut se demander si le mécanisme d'inhibition allogénique, considéré lui-même comme non immunitaire, ne pourrait pas être l'étape intermédiaire d'une réaction immunitaire dont il serait le tout premier stade (Van Rood, discussion qui suit réf. 327).

d) Cytotoxicités obtenues en l'absence d'agrégation cellulaire

Il a été montré que l'exposition de lymphocytes à la PHA (156) (207) (494), ainsi qu'à des stimuli de nature immunitaire (108) (157) (208), entraîne la libération, dans le milieu de culture, d'un facteur diffusible de cytotoxicité non spécifique. La mort des cellules "cibles" résulterait donc, dans certains cas, de la libération de facteurs cytotoxiques solubles non spécifiques par des cellules "tueuses" dotées obligatoirement de compétence immunitaire (154). Ici, le contact direct entre cellules "tueuses" et cellules "cibles" n'est donc pas obligatoire pour observer la destruction d'une partie de ces dernières (207) (208) (229).

Dans d'autres systèmes, un contact rapide avec des lymphocytes suffit à entraîner la destruction des cellules "cibles", sans qu'une agrégation intercellulaire prolongée soit nécessaire pour obtenir la cytotoxicité (75).

3) L'effet hybride et l'inhibition allogénique

L'"inhibition allogénique" ne se manifeste pas toujours quand des greffons parentaux sont placés sur des hybrides F_1^* . Des recherches ont été tentées, sans résultat, pour détecter l'inhibition allogénique contre des greffons de rein parental sur Rats hybrides F_1 (421). Des pièces de tissu splénique, ganglionnaire et thymique parentales sont demeurées vivantes après un long séjour chez un hybride F_1 (490). De même, toutes les tumeurs ne présentent pas d'inhibition de croissance chez des hybrides F_1 (366) (425) (428) (481) et certaines sont même stimulées dans cet environnement (12) (42) (212). Il existe d'ailleurs, un phénomène de "stimulation allogénique", in vivo, où des cellules tumorales peuvent être non pas

* Autrement, les lois de la greffe n'auraient pas pu être établies telles qu'elles le furent.

détruites, mais au contraire stimulées, par le contact avec des antigènes allogéniques (234). La stimulation allogénique et l'inhibition allogénique seraient deux phénomènes de natures distinctes (259). Enfin, on peut se demander si l'inhibition allogénique doit être considérée comme responsable d'une partie ou de tous les "effets hybrides" qui ont été décrits.

Les comportements de certains effets hybrides donnés par plusieurs tumeurs ne sont pas tous entièrement compatibles avec ce qu'on pourrait attendre de l'inhibition allogénique (en tant que mécanisme de cytotoxicité non immunitaire). Hellström pense que le mécanisme d'inhibition allogénique entraîne un effet hybride lorsque des inoculums tumoraux sont présentés obligatoirement sous forme de suspension cellulaire (188) et en faible nombre (moins de 100 000 cellules) (184), c'est-à-dire dans des conditions où les cellules tumorales ne peuvent pas se protéger mutuellement contre les contacts avec les cellules de l'hybride qui les accueille. Cependant, on a observé que des effets hybrides très nets peuvent se manifester avec des inoculums solides d'un certain volume (voir plus loin), ou des inoculums comportant plus d'un million de cellules viables (211). Les "adaptations" de tumeurs parentales à un génotype hybride à la suite d'une (210) ou de plusieurs (180) transplantations sur hybrides, ne s'expliquent pas toujours entièrement par le phénomène "d'inhibition allogénique" (211).

Par ailleurs, nous verrons que certains effets hybrides présentés par des tumeurs, sont dus à une réaction immunitaire hôte contre greffe.

4) Conclusion

Devant l'ensemble de ces faits, il semble donc bien que l'on puisse conclure à l'existence d'un certain nombre de mécanismes, distincts, de cytotoxicité cellulaire : les uns spécifiques, les autres non spécifiques. L'inhibition allogénique représente sans doute l'un de ces mécanismes, mais il n'est certainement pas le seul.

Par ailleurs, devant la complexité du phénomène, il nous paraît souhaitable d'utiliser le terme d'"inhibition allogénique" avec infiniment de précautions. Ce mot a été primitivement introduit par Hellström dans un but descriptif pour caractériser le rejet d'une tumeur parentale par des hybrides F_1 sans préjuger des mécanismes responsables. Il a très rapidement perdu son sens primitif pour désigner cette fois un concept nouveau

et de portée très générale, à savoir un mécanisme de cytotoxicité cellulaire, de nature non immunitaire, qui serait dû au contact étroit de deux cellules présentant des différences dans la structure et (ou) la répartition spatiales des antigènes sur leur surface.

Pour éviter toute confusion, nous proposons de désigner sous le vocable d'"effet hybride" le rejet d'un tissu parental par un hybride lorsque l'on se propose de décrire le fait lui-même, sans préjuger du mécanisme responsable (ceci est d'ailleurs conforme à l'utilisation que Snell et Stevens ont fait de ce terme) (446), et d'utiliser l'expression "inhibition allogénique" lorsque l'on fait allusion au mécanisme de cytotoxicité cellulaire décrit par Hellström. Cette distinction nous paraît d'autant plus souhaitable qu'il existe des rejets de tumeurs parentales par des hybrides F_1 qui peuvent être dus à des mécanismes autres que l'inhibition allogénique.

D - Autres effets hybrides

En dehors de l'inhibition allogénique de Hellström et de la résistance hybride de Cudkowicz, d'autres explications ont été proposées pour essayer d'expliquer d'autres effets hybrides. Ces expériences sont parfois fondées sur des propriétés particulières à chacun des effets hybrides qu'elles veulent interpréter, mais ne peuvent se généraliser. Dans le cas particulier où les cellules parentales greffées sur les hybrides sont capables de réagir elles-mêmes sur le plan immunitaire, l'effet hybride a pu être interprété par leur "mort allergique", ou une réaction greffe-contre-hôte abortive (58) (446), ou encore à une "compétition antigénique" (137). D'autres auteurs attribuent certains faits, classés comme effets hybrides, à des interactions mal définies entre le greffon parental et l'hôte hybride F_1 , aboutissant à des "mauvaises croissances" (poor growth) du greffon (167) (480). Ces interactions seraient différentes de l'inhibition allogénique (139) (460). On a aussi démontré une action du génotype hybride sur le cycle cellulaire du greffon parental (76).

Enfin, la suite de cette Thèse sera consacrée à l'étude d'un autre type d'effet hybride et à l'examen des résultats expérimentaux qui nous ont amené à proposer une autre théorie pour l'expliquer : l'hyperréactivité hybride.

CHAPITRE 3

CARACTERISATION D'UN EFFET HYBRIDE DONNE PAR DES TUMEURS SOLIDES

A - Mise en évidence

En 1963 (373), nous avons été amené à transplanter un sarcome expérimental (spécifique de la souche C3H) sur des hybrides F_1 (Swiss x C3H) théoriquement compatibles, en même temps que sur des C3H. Nous avons constaté que ce sarcome se développe très difficilement chez les hybrides F_1 . Nous avons répété la même expérience sur un grand nombre d'animaux, pour aboutir toujours aux mêmes résultats : alors que ce sarcome (appelé CB1) se développe normalement chez les Souris inbred, il est invariablement rejeté par une importante fraction des hybrides F_1 .

Après un assez grand nombre d'expériences, nous eûmes la certitude statistique que l'anomalie observée avec cette tumeur correspond à une réelle exception à la troisième loi de la transplantation. En présence de ce comportement inhabituel, nous avons tenté de vérifier si ce phénomène a un caractère général.

Nous avons transplanté d'autres tumeurs par implantation sous-cutanée de fragments solides calibrés à 1 mm^3 *, sur des hôtes syngéniques et semi-syngéniques. Nous avons comparé leur comportement en relevant les "taux de prise" tumoraux, ainsi que les dates de décès des Souris cancéreuses. En général, plusieurs expériences similaires ont été effectuées avec une même lignée tumorale, à diverses époques. Les résultats sont regroupés dans le tableau 3.1, page suivante.

* Technique décrite en annexe II.

tumeur (souche)	taux de prise (pourcentage)		survie moyenne $\pm$ écart-type (jours)	
	hôte syngénique	hybride F ₁	hôte syngénique	hybride F ₁
hybrides Swiss femelle X C3H mâle				
CB1 (C3H)	$\frac{212}{232}$ (91 %)	$\frac{200}{320}$ (62 %)	57,5 $\pm$ 19,0	84,6 $\pm$ 21,4
FP7 (C3H)	$\frac{125}{132}$ (94 %)	$\frac{69}{94}$ (73 %)	82,4 $\pm$ 27,4	99,5 $\pm$ 30,3
FM3 (C3H)	$\frac{36}{42}$ (85 %)	$\frac{10}{40}$ (25 %)	109,6 $\pm$ 49,2	140,4 $\pm$ 55,6
FP4 (Swiss)	$\frac{109}{109}$ (100 %)	$\frac{55}{84}$ (65 %)	60,0 $\pm$ 13,9	74,9 $\pm$ 19,2
FP8 (Swiss)	$\frac{63}{75}$ (84 %)	$\frac{102}{195}$ (52 %)	72,8 $\pm$ 22,7	94,9 $\pm$ 28,1
FP10 (Swiss)	$\frac{32}{33}$ (97 %)	$\frac{12}{32}$ (37 %)	88,8 $\pm$ 11,2	121,9 $\pm$ 27,7
hybrides C3H femelle X C57 Br mâle				
CB1 (C3H)	$\frac{212}{232}$ (91 %)	$\frac{71}{95}$ (74 %)	57,5 $\pm$ 19,0	73,9 $\pm$ 25,2
L02 (C57 Br)	$\frac{90}{91}$ (98 %)	$\frac{24}{24}$ (100 %)	56,8 $\pm$ 12,9	65,3 $\pm$ 13,8
hybrides Swiss femelle X C57 Br mâle				
L02 (C57 Br)	$\frac{90}{91}$ (98 %)	$\frac{40}{40}$ (100 %)	56,8 $\pm$ 12,9	61,9 $\pm$ 17,2
hybrides XVII femelle X Swiss mâle				
FP4 (Swiss)	$\frac{109}{109}$ (100 %)	$\frac{15}{15}$ (100 %)	60,0 $\pm$ 13,9	68,9 $\pm$ 15,7
FP8 (Swiss)	$\frac{63}{75}$ (84 %)	$\frac{7}{14}$ (50 %)	72,8 $\pm$ 22,7	95,7 $\pm$ 50,3

TABLEAU 3.1

Transplantation de plusieurs tumeurs syngéniques sur des hôtes
de leur souche et sur des hybrides F₁

Observations histologiques effectuées : trois tumeurs différentes,
transplantées dans leur souche et chez des hybrides F₁

Tumeur	Hôte	N° de greffe	N° de la lame*
CB1	C3H	39ème	B - 2 785 - A
	F ₁ (Swiss x C3H)	39ème	B - 2 785 - B
TP7	C3H	12ème	B - 2 954
	F ₁ (Swiss x C3H)	16ème	B - 3 025
TP10	Swiss	4ème	B - 2 949
	F ₁ (Swiss x C3H)	4ème	B - 2 948

* Ces numéros correspondent aux archives du laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté de Médecine, où ces lames sont classées.

TABEAU 3. II

Ce phénomène se retrouve avec des tumeurs aussi bien originaires de la souche C3H (tumeur CB1, TP7, et TM3), que de la souche Swiss (tumeur TP4, TP8 et TP10). De plus, les "taux de prise" sont toujours significativement inférieurs** chez les hybrides F_1 provenant des croisements divers : F_1 (Swiss x C3H), F_1 (C3H x C57Br), et F_1 (XVII x Swiss).*

Ces tumeurs n'ont pas toutes été provoquées par le même agent : les rhabdomyosarcomes CB1, TP7, TP8 et L02, ont été obtenus par injection de méthylcholanthrène, TP4 par dibenzopyrène et TP10 par dibenzanthracène. La tumeur TM3, de son côté, est un adénocarcinome mammaire apparu spontanément chez une femelle âgée. Notons aussi que si certaines de ces tumeurs sont d'origine récente (TP7, TP10, par exemple) d'autres ont déjà subi un assez grand nombre de transplantations (plus de 34 dans le cas de CB1) lorsqu'elles manifestent cet effet.

On pouvait se demander si le changement d'environnement constitué par l'hybride F_1 entraîne une modification morphologique de la tumeur parentale. Dès 1909, Tyzzer a comparé l'histologie d'une tumeur transplantée sur des receveurs de la race d'origine et sur des hybrides F_1 dont l'un des parents appartenait à cette race. Il n'a décelé aucune différence (472). L'étude histologique de trois sarcomes présentant l'effet hybride a été effectuée en microscopie optique***. Aucune différence n'a été observée entre les tumeurs portées par des hôtes syngéniques et hybrides F_1 (tableau 3-II). De même, dans le cas d'un lymphome parental présentant l'effet hybride, Huemer n'a trouvé aucune altération morphologique chez le F_1 (210).

* Les résultats numériques obtenus dans chacune des expériences figurent dans les tableaux A1 à A donnés en annexe.

** A l'exception de la tumeur L02, ainsi que de la tumeur TP4 lorsque cette dernière est transplantée sur F_1 (XVII x Swiss).

*** Nous remercions le Professeur Rauber, du Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté de Médecine, pour la lecture des préparations d'histologie.

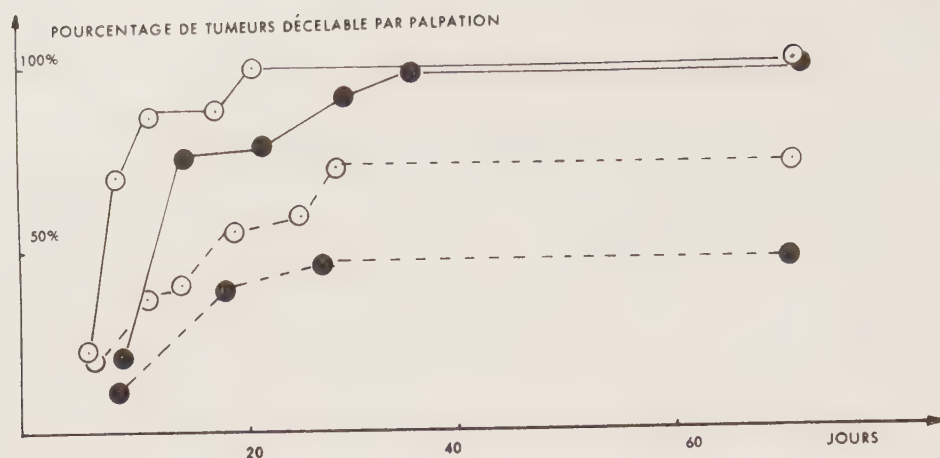


Figure 3.1 Cinétique de l'apparition de tumeurs palpables

- TP7 sur C3H (5ème greffe)
- TP7 sur F₁ (Swiss x C3H) (10ème greffe)
- TP10 sur Swiss (5ème greffe)
- TP10 sur F₁ (Swiss x C3H) (4ème greffe)

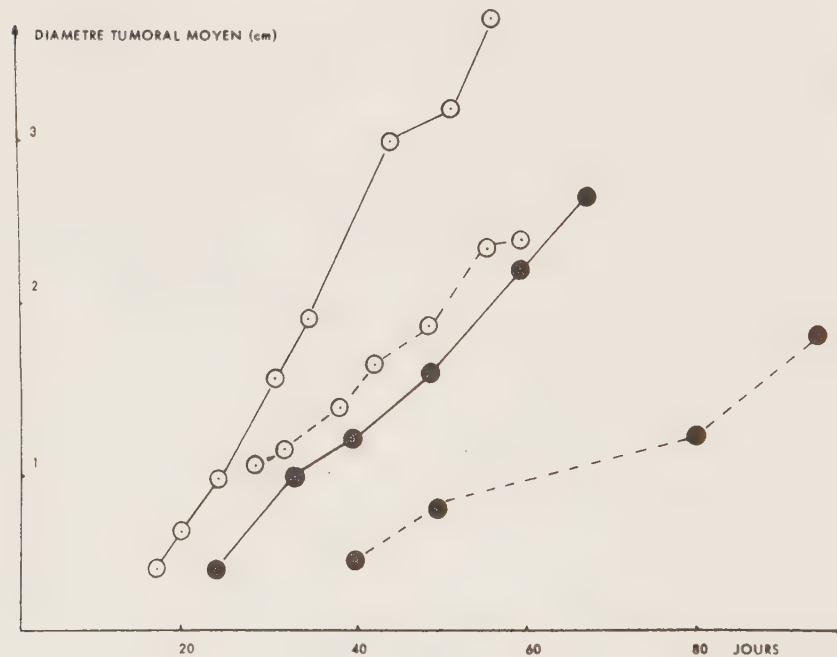


Figure 3.2 Mesure de l'accroissement moyen de la tumeur en fonction du temps écoulé depuis la greffe (mêmes symboles que figure 3.1).

Devant ces résultats, nous avons été amenés à penser que l'"exception" que nous avons observée avec le sarcome CB1 est peut être un phénomène moins rare qu'on peut imaginer, du moins dans certains systèmes expérimentaux.

B - Caractères expérimentaux

1) Incidence sur le taux de prise

L'effet hybride se manifeste par un taux de prise réduit (tableau 3.I)

2) Incidence sur la survie des porteurs

Les hybrides porteurs de tumeurs survivent plus longtemps (tableau 3.I).

3) Vitesse d'apparition de la tumeur

La cinétique des apparitions de nodules cancéreux (décelables par palpation), dans les jours qui suivent la transplantation, est donnée sur la figure 3.1. On constate que le nombre de jours nécessaires pour obtenir une tumeur palpable ("temps de latence de la tumeur") est en moyenne plus grand chez les hybrides F_1 que chez les animaux syngéniques. Ceci traduit un retard de la croissance tumorale chez ces hôtes, dès le départ.

4) Vitesse de croissance

De plus, nous avons cherché à déterminer la vitesse de croissance de la tumeur, une fois son développement amorcé. Nous avons mesuré, au pied à coulisse, les diamètres moyens (transversaux et longitudinaux) des tumeurs au cours du temps. Les moyennes des mesures (toutes effectuées par la même personne) sont indiquées sur la figure 3.2. On constate que la pente de développement est réduite chez les hybrides, comparée à celle des témoins. Ainsi le prolongement de la survie des hybrides ayant accepté la tumeur peut être attribué à la fois à une plus longue période de latence et à un développement plus lent.

5) Rôle du nombre de cellules greffées

Nous avons vérifié que l'effet hybride dépend de la quantité de cellules tumorales inoculées. Dans un premier temps, nous avons montré que la taille des fragments solides de la tumeur CB1, injectés aux hybrides, peut influencer le taux de prise chez ces

dimensions des fragments (mm)*	génération de greffe	taux de prise**	pourcentage de prise
1/4 x 1 x 1	48	6/20	30 %
1/2 x 1 x 1	48	7/17	41 %
1 x 1 x 1	49	12/22	54 %
5 x 1 x 1	48	13/17	76 %

* découpés à l'aide d'une loupe binoculaire, sur un fond de papier millimétré recouvert d'une plaque de verre.

** $\chi^2 = 8,6$ pour 3 D.L. ; $p < 0,05$

TABLEAU 3.III

Influence de la taille de fragments solides de la tumeur CB1, sur la proportion de prise chez des F_1 (Swiss x C3H)

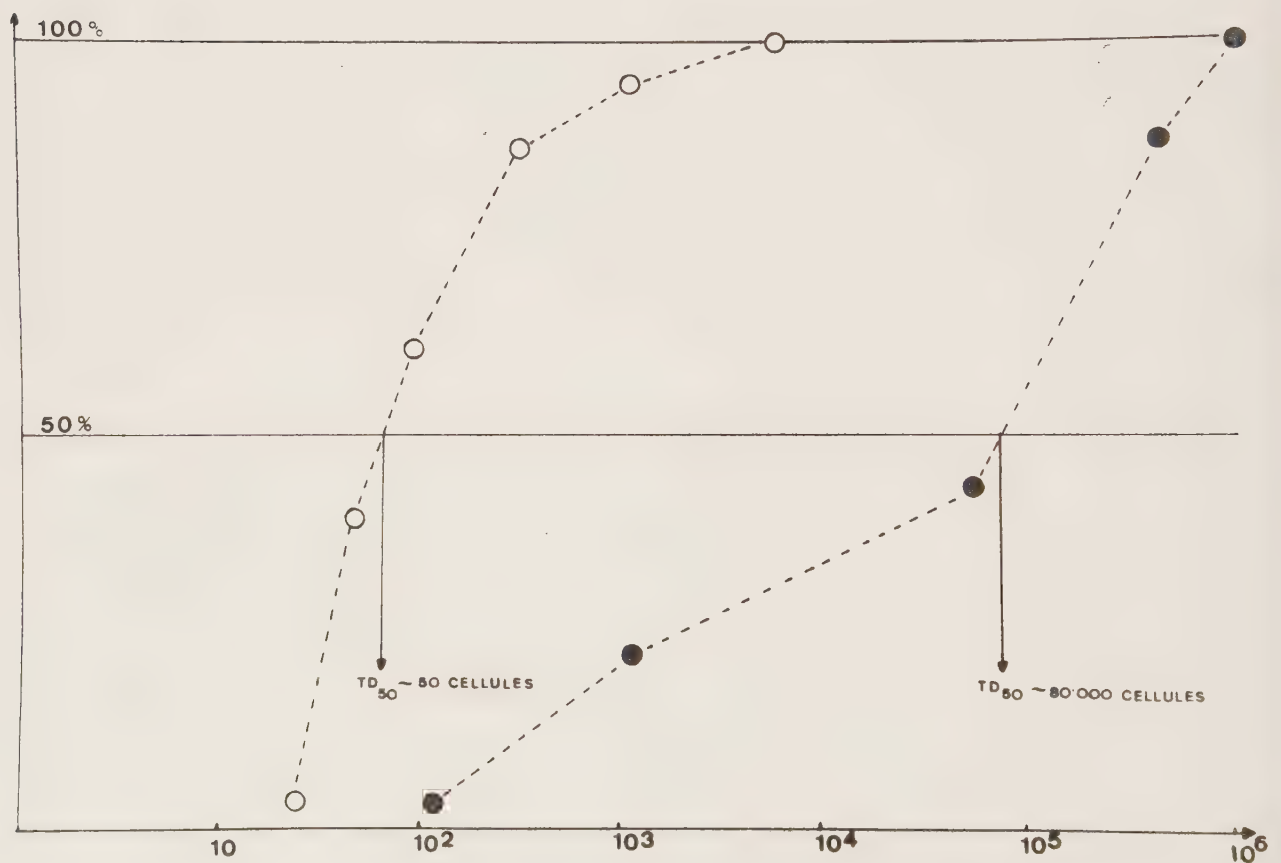


Figure 3.3. Pourcentage de prise en fonction du nombre de cellules de TP10 injectées (échelle log 10)

○---○ Swiss

●---● F_1 (Swiss x C3H)

derniers, de façon détectable : plus la taille du fragment augmente, plus forte est la proportion d'hybrides qui acceptent la tumeur (tableau 3.III). Dans un second temps, nous avons voulu vérifier l'influence de la dose injectée, de façon plus précise. Pour cela nous avons fait usage d'une technique qui permet d'obtenir une suspension de cellules tumorales viables, séparées les unes des autres*. De cette façon, il est possible de connaître le nombre de cellules viables contenues dans un certain volume de suspension, injecté à chacun des animaux d'un groupe. Nous avons inoculé des nombres croissants de cellules de la tumeur TP10, spécifique de la souche Swiss, à divers groupes d'hybrides F_1 (Swiss x C3H) ainsi qu'à des groupes syngéniques de Swiss. Les pourcentages de prises tumorales ont été calculés en fonction du $\log_{10}$ du nombre de cellules viables injectés aux divers groupes expérimentaux**. Les données expérimentales ont été regroupées selon la méthode de Reed et Münch*** pour les rendre plus homogènes, et le résultat de cette étude est représenté sur la figure 3.3. On voit que cette tumeur TP10 peut être acceptée avec des pourcentages variant entre 0 % et 100 %, chez des Souris syngéniques aussi bien que hybrides F_1 , ceci en fonction de l'inoculum injecté. Cependant, les courbes sont fortement espacées l'une par rapport à l'autre : alors qu'une greffe de 5 000**** cellules viables est suffisante pour assurer un taux de prise à 100 % chez les receveurs Swiss syngéniques, il est nécessaire d'injecter un million de ces mêmes cellules pour obtenir le même résultat chez les hybrides.

La méthode la plus précise pour caractériser ces courbes, vaguement sigmoïdes, consiste sans doute à déterminer le nombre inducteur moyen ou TD_{50} **** (nombre de cellules tumorales qui Cancérise 50 % des animaux d'un groupe de Souris). Graphiquement, on détermine ici que le nombre inducteur moyen est de 50 cellules pour la tumeur TP10 greffée chez des hôtes syngéniques, contre 80 000 cellules chez les hybrides. Cette différence remarquable consitue peut être le meilleur critère quantitatif, pour évaluer l'intensité d'un effet hybride. Des différences variables, mais

* La description de cette technique est donnée en annexe II

** Les détails expérimentaux figurent sur les tableaux annexes A45 et A53

*** Décrite en annexe II (réf. 402).

**** En fait, un nombre bien moindre peut suffire (voir tableau A45) ; mais le phénomène de "sneaking through", évoqué en annexe II, introduit des irrégularités dans les courbes dose-réponse.

***** Le mode de calcul est décrit en annexe II

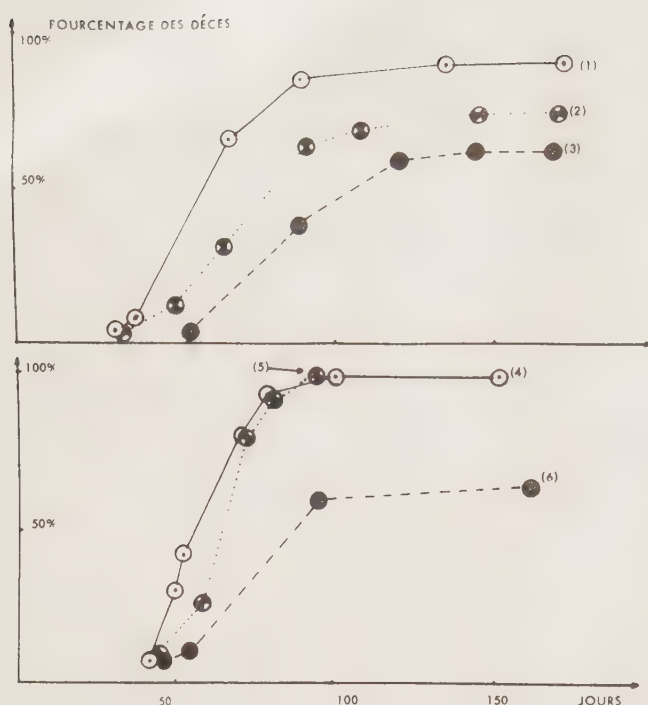


Figure 3.4. Partie supérieure :
Transplantation de fragments
de CB1 sur : (1) C3H,
(2) F₁ (C3H x C57 Br) et
(3) F₁ (Swiss x C3H).
Différence entre (2) et (3) :
 $\chi^2 = 3,7$ p $\neq$ 0,05

Partie inférieure :
Transplantation de TP4 sur : (4)
Swiss, (5) F₁ (XVII x Swiss) et
(6) F₁ (Swiss x C3H).
Différence entre (5) et (6) :
 $\chi^2 = 5,7$ p $<$ 0,02
(données extraites des tableaux
A1, A13, A2, A7, A17 et A8)

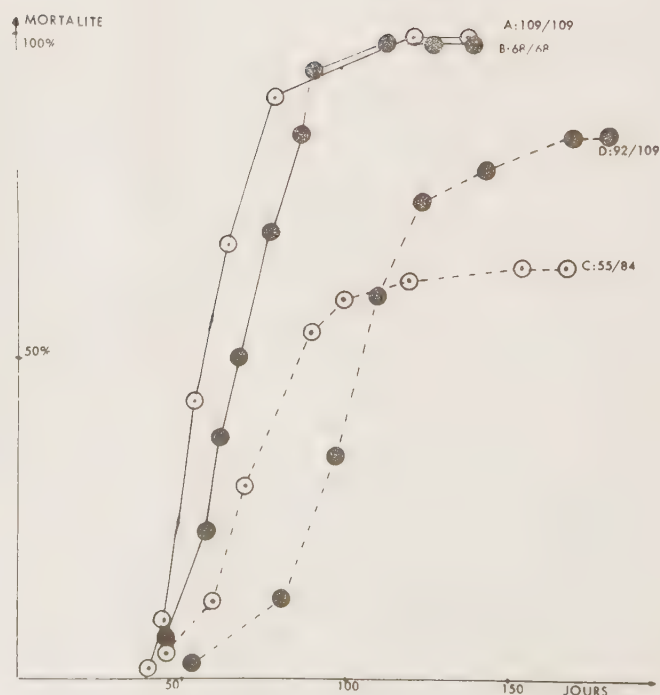
Figure 3.5 Transplantation
de TP4 et TP10 sur des
hôtes syngéniques et semi-
syngéniques

- TP 4 sur Swiss
- TP4 sur F₁ (Swiss x C3H)
- TP10 sur Swiss
- TP10 sur F₁ (Swiss x C3H)

La différence entre les taux de
prise de TP4 et TP10, chez ces
hybrides F₁, est significative.

$$\chi^2 = 8,3 ; p < 0,01$$

(données extraites des tableaux
A7, A8, A11 bis et A21).



parfois importantes, entre TD_{50} de tumeurs greffées chez des animaux syngéniques et hybrides, ont été également signalées par l'école de Sendai en 1966 (427) (428).

6) Facteurs génétiques

Le phénomène ne s'exprime pas avec la même intensité pour toutes les tumeurs, et chez n'importe quel hybride F_1 . Pour une tumeur donnée, il peut se manifester plus ou moins selon la constitution génétique des hybrides utilisés : ainsi, la tumeur CB1 donne des résultats différents chez des F_1 (Swiss x C3H) et des F_1 (C3H x C57Br). La tumeur TP4, qui est nettement inhibée chez des F_1 (Swiss x C3H), se développe plus facilement sur des F_1 (XVII x Swiss) (tableau 3.1 et figure 3.4).

Inversement, des hybrides F_1 ayant une constitution génétique donnée résistent de façon différente à la greffe de diverses tumeurs, même si ces dernières sont originaires de la même souche parentale : les hybrides F_1 (Swiss x C3H) acceptent différemment les tumeurs CB1, TP7 et TM3, toutes trois d'origine C3H. Les hybrides F_1 (Swiss x C3H) présentent des effets hybrides significativement différents vis-à-vis des tumeurs TP4 et TP10, toutes deux spécifiques de Swiss mâle (figure 3.5).

Les hybrides F_1 (XVII x Swiss), chez lesquels la tumeur TP4 croît sans rencontrer grande résistance, rejettent une forte proportion de tumeur TP8 (tableau 3.1).

Ainsi, l'effet observé paraît étroitement lié à la fois à la nature de la tumeur et à celle de l'hybride F_1 .

7) Influence du sexe

Les tumeurs que nous utilisons sont spécifiques d'une souche ; elles sont par la suite regreffées sur des animaux non seulement de la même souche, mais également du même sexe que le premier porteur. Cette précaution n'est pas inutile, car on sait que les hormones sexuelles peuvent modifier les modalités de développement tumoral (215) (251).

D'autre part, on a vu (chapitre 1, sous chapitre D), qu'une greffe, originaire d'un sujet mâle, sur un receveur femelle, pourra être rejetée

Tumeur (sexe d'origine)	Hôte	Critère*	Sur mâle	Sur femelle	
TP8 (femelle)	F ₁ (Swiss x C3H)	T. D. P. S. M.	16/38 (42 %) 87,5 ± 20,4	86/157 (55 %) 96,3 ± 29,3	N.S.. N.S..
CB1 (femelle)	C3H	T. D. P. S. M.	38/38 (100 %) 44,7 ± 12,0	174/194 (90 %) 61,5 ± 19,0	N.S.. p < 0,00
	F ₁ (Swiss x C3H)	T. D. P. S. M.	78/123 (63 %) 82,8 ± 21,8	122/197 (61 %) 85,8 ± 21,2	N.S.. N.S..
	F ₁ (C3H x C57 Br)	T. D. P. S. M.	14/20 (70 %) 84,5 ± 31,8	57/75 (76 %) 71,3 ± 22,8	N.S.. N.S..
TM3 (femelle)	C3H	T. D. P. S. M.	13/15 (87 %) 98,6 ± 41,0	23/27 (85 %) 117,4 ± 57,1	N.S.. N.S..
	F ₁ (Swiss x C3H)	T. D. P. S. M.	4/11 (36 %) 169,7 ± 68,7	6/29 (21 %) 120,8 ± 39,9	N.S.. N.S..
TP7 (femelle)	C3H	T. D. P. S. M.	101/106 (95 %) 78,0 ± 26,5	24/26 (92 %) 96,8 ± 25,6	N.S.. p < 0,0
	F ₁ (Swiss x C3H)	T. D. P. S. M.	52/68 (76 %) 95,2 ± 30,2	17/26 (65 %) 112,5 ± 27,3	N.S.. p < 0,05

* T. D. P. Taux de prise (pourcentage)

S. M. survie moyenne ± écart type (en jours)

** N.S. non significatif

TABLEAU 3.IV

Comparaison entre les receveurs mâles et femelles

(syngéniques et hybrides) transplantés avec des tumeurs originaires de chaque sexe

par une réaction immunitaire dirigée contre l'"antigène mâle". Cette histoincompatibilité liée au sexe correspond à une barrière immunologique de type faible, mais il est tout de même prudent d'en tenir compte (168). Nous avons adopté pour principe de toujours respecter l'identité de sexe entre le donneur et le receveur de greffe au cours de nos expériences. Nous avons cependant parfois effectué des transplantations sur des hôtes du sexe opposé à celui du donneur.

Ces cas sont signalés dans les tableaux annexes où sont groupés les données numériques.

Pour savoir si le sexe de l'hôte influe sur les modalités du développement tumoral, chez les hybrides, nous avons groupé les données dont nous disposons et avons comparé le comportement des mâles avec celui des femelles. Les résultats figurent sur le tableau 3.IV. Les trois tumeurs d'origine femelle (TP8, CB1, TM3) sont, en principe, sensibles uniquement à la différence hormonale existant entre les animaux des deux sexes : souvent on note une différence entre les survies des porteurs mâles et celles des porteurs femelles. Les mâles meurent en général plus vite que les femelles. Quant au taux de prise, il n'est pas significativement différent d'un sexe à l'autre.

La tumeur d'origine mâle (TP7) est susceptible de rencontrer, en plus de l'influence hormonale, une résistance de nature immunologique lorsqu'elle est greffée sur des femelles. Là, encore, les mâles C3H et F_1 (Swiss x C3H) sont tués plus rapidement. Cependant, le taux de prise ne semble pas sensible au sexe.

En conclusion, nous pouvons dire que l'effet hybride présenté par toutes ces tumeurs se manifeste indépendamment du sexe des animaux transplantés. Il conviendra seulement de noter qu'il peut exister une différence de vitesse de croissance entre les animaux des deux sexes, et que cette différence existe aussi bien chez des hôtes syngéniques qu'hybrides F_1 . Cependant elle est souvent minime et pas toujours significative.

Age en mois le jour de la greffe	Taux de prise	Date de décès (jours)
1	6 / 10	91, 104, 104, 118, 125, 177
2	5 / 10	72, 72, 91, 112, 118
3	7 / 10	63, 71, 71, 98, 104, 105, 183
4	6 / 10	68, 92, 99, 112, 118, 140
5	5 / 10	82, 82, 98, 98, 119

TABLEAU 3.V

Influence de l'âge des hybrides F_1 (Swiss x C3H) sur le développement de la tumeur TP8 (fragment 1 mm^3)

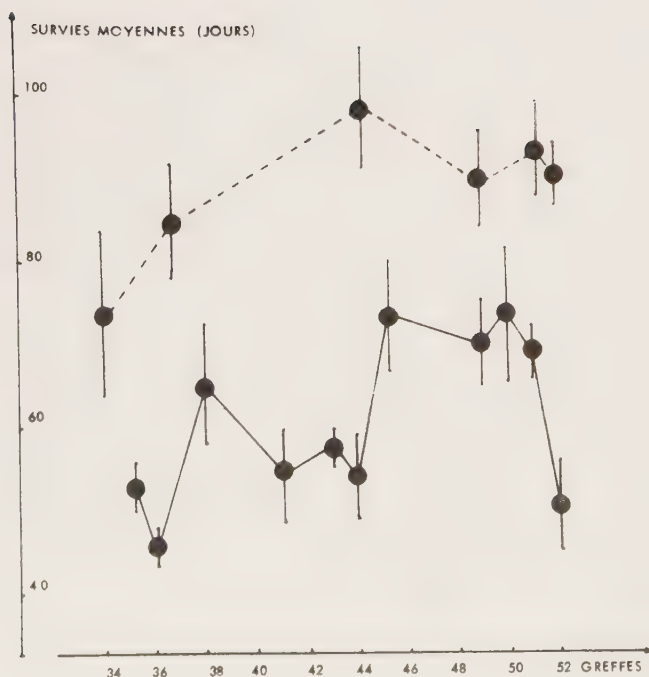


Figure 3.6.

Survies moyennes $\pm$ erreur type (en jours) de porteurs syngéniques C3H (●—●) et F_1 (Swiss x C3H) (●.....●) de la tumeur CB1.

Résultats exprimés en fonction des générations de greffe de chacune de ces observations (données extraites des tableaux A1 et A2).

8) Influence de l'âge

La réactivité immunitaire d'un organisme dépend, dans certaines limites, étroitement de son âge (159). Chez la Souris, elle semble passer par un maximum au cours de la vie adulte (281) (454) (493).

Les hybrides que nous avons utilisés sont âgés de 2 à 4 mois en général et il nous a paru prudent de tester une éventuelle influence de l'âge sur l'effet hybride, dans ces conditions expérimentales. La tumeur TP8 a été transplantée sur des groupes de F_1 (Swiss x C3H) dont l'âge varie de 1 à 5 mois. Les résultats se trouvent sur le tableau 3.V.

On voit que, dans les limites considérées, l'âge ne joue aucun rôle décelable sur l'effet hybride.

9) Stabilité de l'effet hybride au cours du temps

On peut se demander si l'effet hybride n'est qu'un phénomène passager, ou bien s'il constitue au contraire une propriété permanente des tumeurs qui en sont pourvues.

a) Cas des tumeurs syngéniques entretenues dans leur souche d'origine

Les tumeurs qui présentaient l'effet hybride au moment où nous avons commencé l'étude, ont été régulièrement retransplantées sur des hôtes syngéniques. De temps en temps certaines d'entre elles furent greffées sur des hybrides semi-syngéniques, pour vérifier la persistance de l'effet hybride.

En général, il a été retrouvé d'une expérience à l'autre* au cours de nombreuses générations de greffes. La figure 3.6 illustre la différence de survie moyenne qui a été observée entre des porteurs syngéniques et semi-syngéniques, dans le cas de la tumeur CB1. Cette différence s'est maintenue de la 34e à la 52e génération de greffes, ce qui correspond à une période d'environ deux ans.

*Tableaux A1 et A2 .



Tumeur	Première greffe sur hybride (effet hybride)		Deuxième greffe sur hybride (tentative d'adaptation immédiate)	
	Taux de prise (pourcentage)	N° de la greffe [*]	Taux de prise (pourcentage)	N° de la greffe [*]
TP7	40/51 (78 %)	16. I	7/12 (58 %)	17. II
TP8	6/12 (50 %)	22. I	2/10 (20 %)	23. II
CB1	7/17 ^{**} (41 %)	48. I	7/18 (39 %)	49. II

* Chiffres arabes : nombre total de greffes subies ;
chiffres romains : nombre de greffes sur hybride.

** Ici le greffon utilisé est constitué par un fragment de dimensions
1/2 x 1 x 1 mm.

TABLEAU 3.VI

Tentatives d'adaptation de trois sarcomes sur hybrides F₁ (Swiss x C3H)
(greffes par fragments)

Cependant, trois exceptions à cette "règle" de la stabilité doivent être signalées. Les tumeurs CB1, TP10 et TM3 ont subi spontanément des altérations de leurs propriétés biologiques, allant dans le sens d'une diminution irréversible de l'effet hybride. Ces cas seront décrits un peu plus loin.

b) Cas des tumeurs syngéniques entretenues chez des hybrides F_1

Une tumeur parentale qui présente l'effet hybride est néanmoins acceptée par une fraction des hybrides greffés. On peut penser que ces acceptations correspondent peut être à la prolifération de cellules sélectionnées pour leur adaptabilité particulière à ce nouvel environnement. Si cela est vrai, on s'attendra à ce qu'une deuxième transplantation, à partir de tels donneurs, sur hybrides de même génotype, se développe à 100 % (perte de l'effet hybride). Huemer a obtenu ce résultat dans le cas d'un lymphome (210).

Nous avons voulu savoir si cette adaptation rapide pouvait également s'observer avec les sarcomes que nous utilisons. Après une première greffe sur hybrides, nous les avons transplantées sur d'autres hybrides de même génotype, mais nous n'avons pas pu retrouver le résultat de Huemer : les taux de prise de la deuxième génération sur hybrides ne sont pas supérieurs à ceux de la première génération (tableau 3.VI). Ces tumeurs ont été ensuite retransplantées plusieurs fois de suite sur des hybrides et nous avons établi des "lignées F_1 " de tumeurs originaires de souches inbred parentales^{*}, telles CB1. Bien entendu, nous avons également continué à entretenir cette tumeur sur des animaux syngéniques C3H, formant ainsi la "lignée C3H" (figure 3.7)^{**} (page suivante).

Si on considère la quatrième génération de la "lignée F_1 " de CB1, on voit que l'effet hybride est toujours présent et se manifeste avec la même intensité que lorsqu'il est testé à partir de la "lignée C3H". On peut donc conclure que quatre passages successifs chez des hôtes semi-syngéniques ne modifient pas de façon décelable l'effet hybride présenté par la tumeur CB1 (362).

* Nous désignons par des chiffres arabes le nombre total de générations subies par la tumeur, et par des chiffres romains le nombre de générations de greffes sur hybrides F_1 .

** Les données numériques figurent au tableau annexe A19.

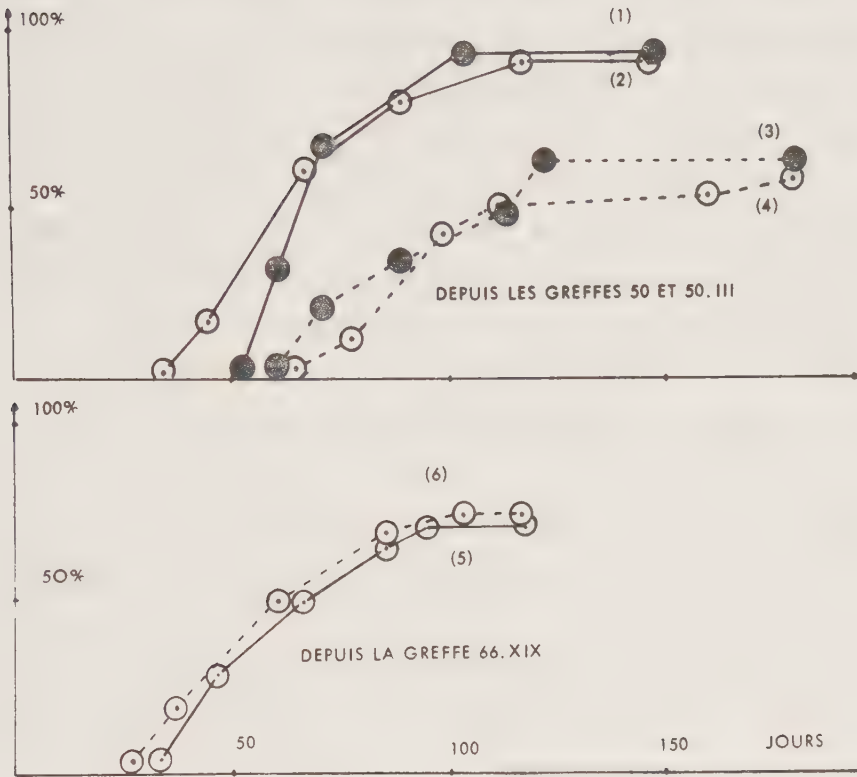
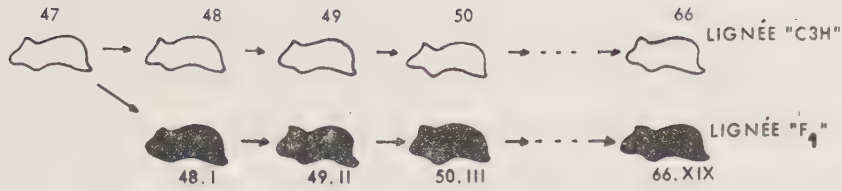


Figure 3.7 Lignées "C3H" et " F_1 " de la tumeur CB1.

Les chiffres romains indiquent le nombre de greffes subies chez les F_1 . Pourcentages de prises en fonction du nombre de jours après la greffe.

(1) lignée C3H greffée chez C3H	}	après 3 greffes chez F_1
(2) " F_1 " " C3H		
(3) " C3H " " F_1		
(4) " F_1 " " F_1		
(5) " F_1 " " C3H	}	après 19 greffes chez F_1
(6) " F_1 " " F_1		

La "lignée F_1 " a été ensuite continuée jusqu'au 20^e passage sur hybrides : la greffe n° 66.XIX* a été transplantée à nouveau sur F_1 et sur des témoins C3H. On voit qu'il n'y a plus ici aucune différence entre le comportement des F_1 et celui des hôtes syngéniques**, et l'on peut dire que l'effet hybride a disparu. On retrouve le résultat de Hellström, qui a également observé une décroissance de l'effet hybride après un certain nombre de passages successifs sur F_1 (180). Cette diminution peut s'expliquer peut être par une perte progressive d'une antigénicité faible qui serait liée à certaines cellules tumorales. On sait qu'une telle antigénicité peut soit résister (245), soit diminuer (64), lorsque la tumeur qui la porte se trouve exposée à un environnement biologique défavorable à ces antigènes. Dans le cas de CB1, on peut penser que cette antigénicité a résisté à des conditions défavorables pendant au moins quatre greffes, pour céder au bout d'une plus longue durée d'exposition à l'hybride F_1 .

Cette hypothèse repose naturellement sur deux suppositions :

La première : que la tumeur contient réellement des éléments antigéniques étrangers à ceux des animaux qui la portent ;

La seconde : que les hybrides F_1 constituent un environnement défavorable à ces antigènes tumoraux.

10) Altérations spontanées et irréversibles de l'effet hybride

La stabilité de l'effet hybride que nous avons évoquée au paragraphe précédent, a cependant connu trois exceptions. Trois tumeurs ont présenté au cours du temps des changements biologiques importants, aboutissant à une nette diminution de l'effet hybride, et ceci après des transplantations tout à fait normales dans leurs souches d'origine. En faisant

* Nous désignons par des chiffres arabes le nombre total de générations subies par la tumeur, et par des chiffres romains le nombre de générations de greffes sur hybride F_1 .

** Le comportement de la "lignée F_1 " regreffée sur C3H (depuis la greffe n° 66.XIX) pose un problème. On voit (figure 3.7) qu'après un séjour ininterrompu de 19 passages chez des hybrides, cette tumeur semble présenter une certaine désadaptation vis-à-vis de la souche inbred dont elle était spécifique à l'origine. En effet, à son retour dans son milieu initial, le taux de prise n'est guère que de 14/20 (soit 70 % au lieu de 90 % auparavant). Un phénomène analogue de désadaptation partielle, observée à la suite d'un traitement semblable, a été étudié par Sanford (422) (423), dans le cas de tumeurs originaires de la souche A. L'interprétation de notre résultat nous paraît malaisée, puisqu'il résulte sans doute de plusieurs phénomènes étrangers entrant en interaction les uns avec les autres.

Tumeur	Données	Première période* (effet hybride intense)	seconde période** (effet hybride diminué)	P
CB1	N° des greffes	34ème à 57ème	58ème à 67ème	-
	Taux de prise	200/320 (62 %)	70/75 (93 %)	< 0,001
	Survie moyenne (jours)	84,6 ± 21,4	56,0 ± 14,7	< 0,001
TP10	N° des greffes	4ème à 6ème	10ème à 26ème	-
	Taux de prise	12/32 (37 %)	92/109 (84 %)	< 0,001
	Survie moyenne (jours)	121,9 ± 27,7	98,6 ± 22,8	< 0,01
TM3	N° des greffes	5ème à 7ème	8ème	-
	Taux de prise	10/40 (25 %)	17/18 (95 %)	< 0,001
	Survie moyenne (jours)	140,4 ± 55,6	106,0 ± 29,9	< 0,05

* voir tableaux A2, A6 et A12

** voir tableaux A20, A21 et A22

TABLEAU 3.VII

Diminutions spontanées de l'effet hybride chez trois tumeurs, observées chez des hybrides F₁ (Swiss x C3H)

les "pools" des résultats obtenus au cours de plusieurs expériences antérieures, il est possible de distinguer, pour chacune de ces trois tumeurs, deux époques entre lesquelles l'effet hybride a vu son intensité s'amenuiser significativement. La comparaison entre les "premières" et les "secondes" périodes figure sur le tableau 3.VII . Ces modifications ont un caractère irréversible et se maintiennent constantes au cours des expériences effectuées après leur apparition. Par exemple, la tumeur TP10 qui, lors de ses premières greffes, présentait un effet hybride très intense, a vu cet effet diminuer vers sa 10e greffe, et cette diminution est restée stable (figure 3.8)(page suivante).

Il convient de remarquer que si cette dernière tumeur a vu une atténuation significative de son effet hybride, il n'y a pas eu disparition totale du phénomène. On verra plus loin qu'il peut redevenir détectable si des conditions expérimentales plus sensibles sont utilisées (cas de la tumeur CB1). Il ne semble donc pas qu'il y ait de perte totale des effets hybrides, mais plutôt une diminution. Il faut insister sur le caractère spontané de ces altérations, qui sont apparues sans qu'aucun changement n'ait été apporté ni aux techniques de transplantation ni au traitement des animaux.

Remarquons aussi que, si elles sont apparues avant la 10e génération de greffe dans le cas de TP10 et TM3, la tumeur CB1 avait déjà connu une longue période de stabilité (figure 3.6) lorsque son effet hybride s'est trouvé ainsi modifié.

C - Conclusion

L'effet hybride nous apparaît comme une propriété caractéristique d'une tumeur donnée sur un hybride F_1 de génotype donné. Il est en général stable et permanent. Il peut cependant subir des modifications après un temps plus ou moins long, soit spontanément (au cours de transplantations sur hôtes syngéniques), soit à la suite d'un certain nombre de greffes successives sur hybrides F_1 . Il n'entraîne pas de modification détectable

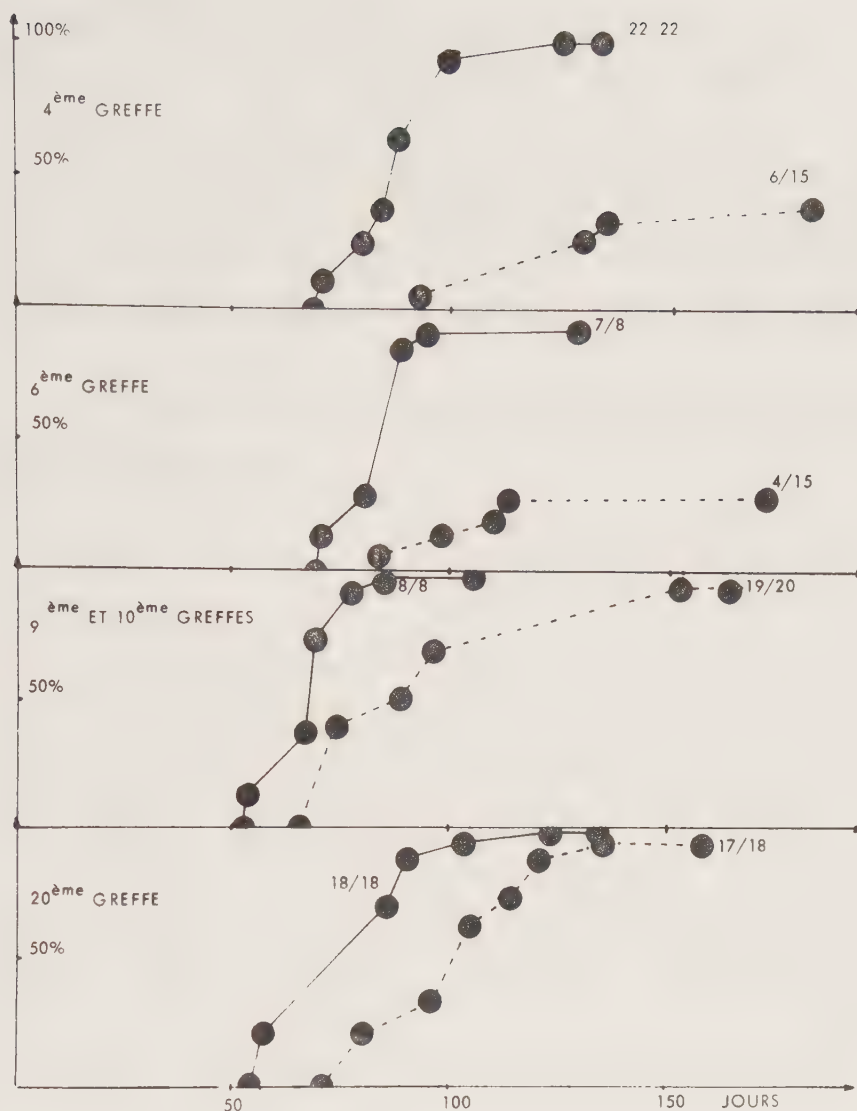


Figure 3.8. Modifications, au cours du temps, de l'effet hybride donné par TP10. Pourcentage d'animaux décédés de la tumeur, en fonction du nombre de jours après la greffe.

● — ● Swiss
 ● - - - ● F₁ (Swiss x C3H)

Etude des comportements des greffes n° 4, 6, 9, 10 et 20.
 (Résultats extraits des tableaux A11, A12, A11 bis et A21).

sur le plan histologique, et ne paraît sensible ni au sexe de l'hybride, ni à son âge (ceci dans la limite de 1 à 5 mois d'âge).

Ces propriétés, que nous avons observées, sont en général en accord avec les résultats obtenus par les autres auteurs. Cependant, nous avons vu au chapitre précédent qu'il existe plusieurs théories explicatives des effets hybrides, reposant sur des bases expérimentales différentes.

L'étude du mécanisme de l'effet hybride décrit ici débute avec le chapitre suivant.

CHAPITRE 4

NATURE IMMUNITAIRE DE CERTAINS EFFETS HYBRIDES

Nous avons vu au chapitre 2 qu'il existe une théorie explicative de certains effets hybrides, fondée sur un mécanisme de cytotoxicité intercellulaire de nature non immunologique (inhibition allogénique).

De notre côté, nos observations sont toutes en parfait accord avec l'idée que certains effets hybrides dépendent étroitement du statut immunitaire des hybrides qui le présentent : tous les traitements affectant les défenses immunologiques des receveurs ont apportés des modifications nettes des effets hybrides étudiés. Ce sont ces résultats, ainsi que des résultats obtenus par d'autres auteurs et allant dans le même sens, que nous allons présenter ici. Tous sont en faveur de la thèse immunitaire pour expliquer certains effets hybrides.

A - Action d'immunodépresseurs

1) Cortisone

En plus de nombreuses propriétés biochimiques, cette hormone est susceptible de diminuer fortement la réaction d'homogreffe (48) (470). Hellström a administré de l'acétate de cortisone à des hybrides F_1 , deux jours avant de leur greffer une tumeur d'origine parentale. Il a constaté que, chez ces derniers, l'acceptation devenait totale (disparition de l'effet hybride) (192).

Hellström donne à ce résultat une interprétation particulière, en relation avec des expériences où la cortisone agit in vitro sur le phénomène "d'inhibition allogénique" (192). Néanmoins, rien ne peut empêcher de penser que la suppression de l'effet hybride qu'il a obtenue in vivo puisse être due à l'action immunodépressive de ce composé.

Tumeur (hôte)	chez les hybrides non irradiés		chez les hybrides irradiés		dose de rayons X (roentgens)
	Taux de prise	survie moyenne $\pm \sigma$	Taux de prise	survie moyenne $\pm \sigma$	
CB1 (Swiss x C3H)	$\frac{200}{320}$ (62%)	84,6 $\pm 21,4$	$\frac{14}{29}$ (48 %)	90,6 $\pm$ 34,2	350 r
			$\frac{15}{20}$ (75 %)	73,5 $\pm$ 13,9	450 r
			$\frac{20}{20}$ (100 %)	66,5 $\pm$ 12,8	500 r
			$\frac{39}{39}$ (100 %)	62,6 $\pm$ 15,6	550 r
CB1* (C57 x C3H)	$\frac{4}{8}$ (50 %)	63,2 $\pm 2,9$	$\frac{5}{5}$ (100 %)	50,0 $\pm$ 5,7	500 r
TP8 (Swiss x C3H)	$\frac{102}{195}$ (52 %)	94,9 $\pm 28,1$	$\frac{34}{34}$ (100 %)	50,2 $\pm$ 16,3	500 r
			$\frac{4}{4}$ (100 %)	42,5 $\pm$ 4,0	550 r
TP4 (Swiss x C3H)	$\frac{58}{84}$ (65 %)	74,9 $\pm 19,2$	$\frac{18}{19}$ (94 %)	68,7 $\pm$ 24,6	500 r
			$\frac{5}{5}$ (100 %)	81,0 $\pm$ 22,7	550 r
TP10 (Swiss x C3H)	$\frac{12}{32}$ (37 %)	121 $\pm 27,7$	$\frac{24}{30}$ (80 %)	117,0 $\pm$ 29,7	350 r

* Dans ce cas, l'inoculum consiste en une injection de 100 000 cellules viables sous forme de suspension. Dans tous les autres cas, les injections tumorales sont faites par fragments de 1 mm³.

TABLEAU 4. I

Action de l'irradiation sur l'effet hybride

2) Sérum antilymphocytaire

Un effet hybride donné par une tumeur mammaire a été supprimé totalement par un traitement des hybrides au moyen d'un sérum antilymphocytaire (119). Si cette action du sérum antilymphocytaire résulte de ses propriétés immunodépressives, nous avons là un exemple caractéristique du contrôle de l'effet hybride par un mécanisme immunitaire. Il faut cependant signaler que l'action du sérum antilymphocytaire repose sur un mécanisme qui n'est que partiellement connu, et Fisher et al. considèrent que cette action peut s'expliquer également sur la base d'un mécanisme non immunitaire (120).

3) Irradiation corporelle totale

Si les deux traitements "immunodépresseurs" évoqués précédemment peuvent agir par des mécanismes encore discutables, il ne semble pas de même pour l'immunodépression obtenue par l'irradiation corporelle. On sait depuis longtemps (344) que l'exposition totale d'un organisme à une dose subléthale de rayons X diminue considérablement sa capacité de réagir contre des antigènes, y compris des antigènes de transplantation (57) (98).

Il semble en effet que cet effet immunodépresseur s'exprime au maximum dans les 24 à 48 heures qui suivent l'irradiation, dans le cas où le sujet n'a pas été préalablement immunisé (102) (131) (459).

Sur ces bases, nous avons entrepris d'étudier la radiosensibilité de certains effets hybrides. Nous avons irradié des hybrides F_1 à des doses variables, et les avons transplantés le lendemain avec plusieurs tumeurs parentales (357) (360). Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 4.1*

A l'exception de la tumeur CB1 greffée sur F_1 (C57 x C3H), toutes les transplantations ont été effectuées par injection de fragments solides calibrés à 1 mm³. Les animaux témoins sont constitués par l'ensemble des hybrides non traités et greffés de cette façon.

* Les données expérimentales figurent dans les tableaux annexes A23 à A27.

On voit que pour des doses de 550 r, les effets hybrides disparaissent totalement, puisque le taux de prise atteint 100 % dans tous les cas. Avec 500 r, on a pratiquement le même résultat, à l'exception de la tumeur TP4 pour laquelle la suppression de l'effet hybride n'est pas tout à fait complète.

Par contre, la dose de 450 r, ne diminue que fort peu l'effet hybride de la tumeur CB1 chez les F_1 (Swiss x C3H). Quant à la dose de 350 r, chez ces mêmes hybrides, elle ne diminue pas l'effet hybride, mais au contraire augmente légèrement la résistance anti-tumorale contre la tumeur CB1*. Par contre, dans le cas de la tumeur TP10, l'effet hybride est significativement atténué par cette dose de 350 r, chez les mêmes hybrides ($p < 0,01$).

En conclusion, le traitement par les rayons X supprime l'effet hybride en ce sens qu'il permet à la tumeur de se développer chez 100 % des F_1 irradiés. La dose qu'il faut administrer pour obtenir cette suppression semble varier d'une tumeur à l'autre, et elle se situe à la limite des doses léthales : avec 500 r et 550 r, on a observé de 0 % à 10 % de mortalité précoce due à la seule irradiation (les animaux ainsi décédés sont bien entendu éliminés de l'expérience). Notons aussi le temps de survie plus court chez les F_1 irradiés, dont les tumeurs poussent plus vite que chez les témoins.

De son côté, Cudkowicz observe également la suppression de la résistance des hybrides F_1 vis-à-vis de lymphomes parentaux (86). Sanford a confirmé ce résultat dans le cas d'un lymphome originaire de la souche A et transplanté sur hybrides F_1 (A x C3H) ayant reçu une dose de 450 r la veille de la transplantation (424), ainsi qu'avec d'autres tumeurs (425).

* Ce fait est peut être à rapprocher des observations de Miller et al., qui voient un renforcement de l'immunité antibactérienne après l'exposition à une faible dose de rayons X (312), ou de Amiel et al. (11) qui obtiennent une aggravation du "syndrome secondaire" (voir dans ce chapitre, sous chapitre E, paragraphe 1 a) après une faible irradiation des donneurs de la moëlle osseuse greffée.

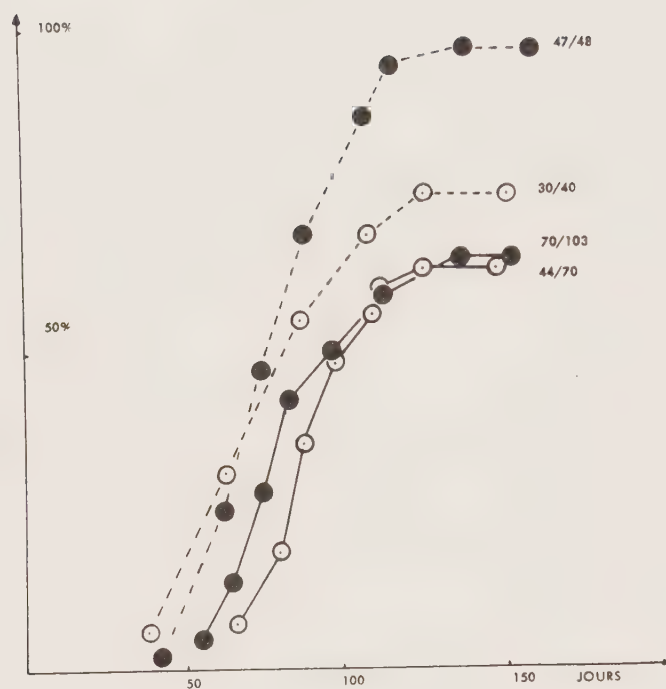


Figure 4.1. Influence d'un traitement de BCG sur le développement d'un fragment de la tumeur CB1 chez des F_1 (Swiss x C3H).

Ordonnée : pourcentage de décès causés par la tumeur

abscisse : temps écoulé après la greffe

- — ● non traités, mâles
- — ○ non traités, femelles
- - - ● traités au BCG, mâles
- - - ○ traités au BCG, femelles

Inversement, Hellström n'a pas observé la suppression de "l'inhibition allogénique" après des irradiations du même ordre de grandeur (176) (182).

L'unanimité n'existant pas en ce qui concerne l'action de l'immunodépression sur les effets hybrides, nous avons effectué d'autres expériences destinées à appuyer l'hypothèse de la nature immunitaire de certains d'entre eux.

B - Action d'un adjuvant de l'immunité

A l'inverse des immunodépresseurs qui diminuent les défenses de l'organisme contre des antigènes étrangers, les adjuvants ont pour effet le plus fréquent de les amplifier. Parmi ceux-là, les bacilles de Calmette et Guérin (B.C.G.) et certains de leurs extraits, possèdent une action très fréquemment observée : en effet, ils peuvent augmenter l'immunité anticancéreuse, ceci aussi bien dans le cas de tumeurs non spécifiques (51) (163) (355) que spécifiques (9) (348) (485) (486), ainsi que l'immunité de transplantation dirigée contre des antigènes "faibles" (426) parmi lesquels celui de l'incompatibilité liée au sexe (25).

Cette propriété adjuvante du B.C.G. peut s'exprimer par l'augmentation des anticorps (162) (455) ou par une stimulation de la fonction phagocytaire (52).

Nous avons testé l'action du B.C.G. sur l'effet hybride présenté par la tumeur CB1 (originnaire de la souche C3H) chez des F_1 (Swiss x C3H) appartenant aux deux sexes (358). Le B.C.G. est administré par la voie intrapéritonéale les 17e, 14e et 11e jours précédant la greffe tumorale. Chaque fois la quantité injectée comporte 0,1 mg de B.C.G. contenu dans 0,2 ml de sérum physiologique. Il s'agit de bacilles tués par un séjour de 20 minutes à 120° (autoclave)*. La greffe tumorale est effectuée par injection de fragments calibrés à 1 mm³** . Les résultats sont exposés sur la figure 4.1.

* Nous remercions le Docteur J. Samaille pour la fourniture de ces préparations.

** Les détails expérimentaux sont portés au tableau A28.

On voit qu'à la suite du traitement par le B.C.G., on obtient un taux de prise significativement supérieur à celui des témoins, tandis que la survie moyenne diminue chez les hybrides traités. Remarquons aussi que le B.C.G. exerce son action d'atténuation de l'effet hybride avec beaucoup plus de force chez les hybrides de sexe mâle. Nous obtenons ainsi un effet contraire à celui qui était prévu, puisque le B.C.G. était supposé augmenter la réactivité des hybrides contre la greffe tumorale.

Notre hypothèse reposant sur la nature immunitaire de l'effet hybride, il fallait vérifier que cette action inattendue du B.C.G. se manifeste par le même résultat dans le cas de réactions immunologiques reconnues, dirigées contre cette tumeur. Dans ce but, nous avons étudié l'effet du B.C.G. sur le développement tumoral, avec des hôtes préalablement immunisés contre CB1, aussi bien syngéniques qu'hybrides F_1 . Cette immunisation est rendue possible par la présence d'antigènes tumoraux* au sein de cette tumeur, contre lesquels on peut immuniser des Souris C3H (voir chapitre suivant)**.

Les conditions expérimentales ont été un peu modifiées. L'immunisation est obtenue par deux prétraitements avec de la tumeur CB1 stérilisée par irradiation (voir annexe II). Le B.C.G. (Institut Pasteur) est administré par la voie intrapéritonéale 5 et 1 jour avant la greffe tumorale, à raison de 0,3 mg par injection.

Les résultats (104) montrent clairement que, comme dans le cas précédent, le B.C.G. augmente le taux de prise et diminue la survie des animaux qui ont reçu le traitement. Tout nous laisse donc penser que, dans ce système biologique particulier, le B.C.G. diminue la résistance immunologique antitumorale, au lieu de l'augmenter comme dans le cas général.

* Nous appelons "antigènes tumoraux" des antigènes de transplantation qui se trouvent exclusivement à la surface des cellules néoplasiques, et absents des cellules saines de l'organisme porteur.

** Travail effectué en collaboration avec Madame Donner.

Signalons qu'un extrait de Proteus vulgaris^{*} a également entraîné une meilleure croissance de la tumeur CB1 chez des hôtes syngéniques immunisés contre cette même tumeur (106).

D'autres résultats, allant dans ce sens paradoxal, ont d'ailleurs été signalées par d'autres auteurs, à la suite de traitement avec des adjuvants autres que le B.C.G. : l'adjuvant de Freund (220), le Bacillus pertussis(121) et le Corynebacterium parvum (86). Depuis la publication de nos résultats, Stjernswärd de son côté, a observé comme nous la favorisation par le B.C.G. de la croissance de tumeurs induites par le méthyl-cholanthrène chez des Souris syngéniques (457). Le même résultat a été retrouvé chez le Rat, avec une tumeur mammaire (385).

Il a été montré que l'action d'un adjuvant sur la production d'anticorps peut s'exprimer soit dans le sens d'une stimulation, soit dans le sens d'une diminution. Le sens de cette action dépend de paramètres expérimentaux tels que la voie d'injection, la dose injectée et les conditions chronologiques des traitements (125a).

L'action du B.C.G. observée sur l'immunité contre CB1 pourrait s'expliquer soit par le phénomène de "compétition antigénique"^{**}, soit par un phénomène de "facilitation" entraînée par la synthèse d'anticorps non-pourvus de propriétés cytotoxiques (voir chapitre 1, sous chapitre F, paragraphe 2b).

Il semble bien que ce soit ce dernier mécanisme qui ait entraîné la diminution de l'immunité antitumorale : Madame Donner (communication personnelle) a en effet observé que le sérum de Souris traitées au B.C.G.

* Adjuvant d'origine bactérienne qui nous a été aimablement donné par le Docteur Toumany, de l'Institut Gamaléa (Moscou).

** C'est un vieux concept que, si deux antigènes totalement étrangers sont injectés à un organisme, à peu près simultanément, la réaction de défense contre un de ces antigènes peut être inhibée par la présence du deuxième. Michaelis le signalait déjà en 1904 (309). Cette compétition ne se manifeste pas dans n'importe quel système (173). Il a été montré qu'elle peut amener à la diminution de la réaction d'homogreffe (263) (264). Plus récemment encore, on a observé que des extraits bactériens, notamment des vaccins, sont capables d'entrer en compétition avec des antigènes de transplantation (265) (313) (469).

Constitution génétique des hybrides F ₁	C3H femelle x C57 Br mâle	Swiss femelle x C3H mâle			
Tumeur	CB1	CB1	TP7	TP4	TP8
Taux de prise (pourcentage) à la première greffe	$\frac{42}{53}$ (79 %)	$\frac{57}{112}$ (50 %)	$\frac{45}{69}$ (65 %)	$\frac{25}{30}$ (84 %)	$\frac{27}{63}$ (43 %)
Nombre d'hybrides "réfractaires"	11	55	24	5	36
Taux de prise (pourcentage) à la seconde greffe*	$\frac{1}{11}$ (9 %)	$\frac{9}{55}$ (16 %)	$\frac{2}{24}$ (8 %)	$\frac{0}{5}$ (0 %)	$\frac{1}{29}$ (3 %)**

* Les taux de prise de la seconde greffe diffèrent significativement ($p < 0,01$) de ceux de la première greffe.

** Décès d'hybrides réfractaires, non porteurs de tumeur. Ces animaux sont éliminés du tableau.

TABLEAU 4.II

Comportement d'hybrides "réfractaires" vis-à-vis
d'une seconde greffe de la même tumeur

peut transmettre à d'autres sujets la capacité d'accepter plus facilement la tumeur CB1. D'autre part, il semble que les sujets mâles soient plus aptes à développer une "facilitation" immunitaire (223) : nos observations concernant l'effet hybride sont également conformes à ce point (figure 4.1).

C - Etude de la réaction de "seconde intention"

On sait qu'une réaction immunitaire s'exprime généralement d'une façon beaucoup plus intense chez un organisme qui a été préalablement immunisé spécifiquement. C'est la "second set reaction" des Anglo-Saxons, ou réaction "secondaire" qui se manifeste quand il s'agit d'une deuxième greffe de tissu de même origine (greffe de "seconde intention"). Les expériences décrites ci-dessous montrent que les effets hybrides évoqués ici répondent eux aussi à cette caractéristique des greffes dont le rejet est de nature immunitaire.

1) Transplantation sur des hybrides immuns

Si l'effet hybride relève d'un mécanisme immunitaire, on peut s'attendre à ce que les hybrides F_1 qui se sont montrés "réfractaires" à une première greffe tumorale, se trouvent sensibilisés aux antigènes de cette tumeur. Dans ce cas, ils devront se montrer plus résistants vis-à-vis d'une seconde greffe de la tumeur avec laquelle ils ont eu un premier contact. Très vraisemblablement, cette résistance accrue se traduira par un taux de prise plus faible qu'à la première greffe.

Nous avons donc greffé une deuxième fois un certain nombre d'hybrides reconnus comme "réfractaires" à une première greffe tumorale, au bout de temps variables écoulés depuis la première transplantation. Les temps écoulés entre la première et la deuxième greffe ont variés de $2 \frac{1}{2}$ à 7 mois^{*}.

Les résultats sont regroupés dans le tableau 4.II. Dans tous les cas, les taux de prise de la deuxième greffe se sont révélés significativement inférieurs à ceux observés chez des hybrides vierges de tout

* Les détails expérimentaux sont donnés sur le tableau A29.

Tumeur	Chez des hybrides non traités	Chez des hybrides immunisés	P
CB1	36/70 (51 %)	16/56 (27 %)	$< 0,02$
TP10	30/37 (81 %)	32/58 (55 %)	$< 0,02$
TP4	10/30 (63 %)	7/31 (22 %)	$< 0,01$
TP8	13/30 (43 %)	1/23 (4 %)	$< 0,01$

TABLEAU 4. III

Comparaison des taux de prise de plusieurs tumeurs chez
des hybrides F_1 (Swiss x C3H) non traités
et spécifiquement immunisés

traitement antérieur à la greffe (359). Les résultats de Huemer (210) et Sanford (424) paraissent confirmer ce fait. Il semble bien que nous assistons ici à une réaction de "seconde intention". Une objection peut cependant être formulée, contre cette proposition. On pourrait imaginer en effet que les hybrides F_1 (dont les génotypes sont tous identiques entre eux) présentent une variabilité individuelle (non liée à l'hérédité classique), quant à leur réceptivité vis-à-vis de ces tumeurs. Si tel était le cas, la première greffe sélectionnerait des hybrides dont l'état réfractaire existait déjà avant tout traitement. Les taux de prise très bas observés lors de la seconde greffe ne seraient alors qu'une confirmation du résultat de la première greffe, sans en être une conséquence.

A cette objection, on peut répondre par les résultats de l'expérience suivante :

Des hybrides F_1 choisis au hasard sont immunisés spécifiquement, selon la technique habituelle (voir annexe II) contre une tumeur donnée qui présente un effet hybride. Une fois immunisées, ces mêmes Souris reçoivent plus tard une injection de tumeur viable. D'autres hybrides, n'ayant reçu aucun traitement préalable, sont greffés en même temps et servent de témoins.

Les résultats figurent sur le tableau 4.III*. On retrouve le résultat obtenu dans le cas des hybrides "réfractaires". L'effet hybride nous apparaît donc bien comme pouvant être renforcé par un pré-traitement avec du matériel tumoral (361).

Il faut signaler que, de leur côté, Snell et Stevens d'une part (446) et Hellström d'autre part (182), n'ont décelé aucune influence d'un tel pré-traitement sur d'autres effets hybrides. Cette absence d'immunisation pourrait s'expliquer par un mauvais choix de la dose d'antigène utilisée pour le pré-traitement, qui est une donnée pouvant être critique (103).

* Les détails expérimentaux se trouvent dans les tableaux annexes A30 et A31.



2) Radiorésistance de la greffe de "seconde intention"

L'accroissement de la résistance antitumorale des hybrides F_1 immuns ne semble pas radiosensible à des doses de 500-550 r. Des hybrides F_1 (Swiss x C3H) qui se sont montrés "réfractaires" à une première greffe de TP8, ou encore, qui ont été immunisés avec des fragments tumoraux irradiés, continuent à présenter une forte immunité vis-à-vis d'une seconde greffe de cette tumeur, effectuée le lendemain d'une irradiation corporelle totale*.

Ces rejets de "seconde intention" sont donc tout à fait radiorésistants, et cette propriété est conforme à l'hypothèse de leur nature immunitaire (61) (102) (397).

D - Induction de la tolérance immunitaire à la naissance

Nous avons évoqué au chapitre 1, sous chapitre F, paragraphe 2c, le phénomène de tolérance immunitaire. Cet état de non réactivité, qui est spécifique, peut être provoqué par une mise en contact d'un sujet immunologiquement immature avec un antigène étranger, et ce premier contact a pour effet de rendre le sujet, devenu adulte, incapable de réagir contre ce même antigène. Chez la Souris, le nouveau-né est encore suffisamment immature pour permettre l'induction de la tolérance.

Nous avons pensé qu'il serait intéressant d'essayer d'induire la tolérance contre une tumeur qui présente l'effet hybride, en mettant des hybrides F_1 nouveau-nés en contact avec les antigènes d'une tumeur parentale qui leur sera injectée ensuite lorsqu'ils seront adultes.

* Le taux de prise des réfractaires à la 27e génération, irradiés à 550 r et transplantés avec la 33e génération de TP8, est de 0/16. Le taux de prise des F_1 "immunisés" irradiés à 500 r, greffés avec la 39e génération de TP8, est de $\frac{0}{10}$.

Dans le cas d'une tumeur, il faut que cette mise en contact précoce s'effectue de façon à ce que les cellules tumorales ne tuent pas cet organisme sans défense (afin qu'il atteigne l'âge adulte) tout en conservant l'intégrité de leurs antigènes.

Nous avons trouvé un moyen commode pour réaliser cette expérience : par l'utilisation de la tumeur mammaire spontanée de la C3H. Le cas de cette tumeur est en effet très particulier.

Ce carcinome est dû au "facteur lait" découvert par Bittner (54) (55). Longtemps, on avait observé qu'un facteur contenu dans le lait de quelques souches murines (en particulier les souches C3H) transmet par la mère allaitante un agent favorisant l'apparition spontanée de carcinomes mammaires, ainsi que l'augmentation de la vitesse de développement de ces tumeurs lorsqu'elles sont retransplantées (30). Depuis, ce "facteur lait" a été identifié comme contenant un virus oncogène, le "M.T.V." (mammary tumor virus). L'étude de plusieurs "M.T.V." a débouché sur des résultats révélant l'extrême complexité de ces systèmes, tant du point de vue virologique que du point de vue immunologique (342).

Des auteurs de l'Université de Californie ont démontré qu'il existait une association antigénique entre le "M.T.V." lui-même et la tumeur induite par ce virus (255) (340) (488). Il en résulte que tous les souriceaux qui ont tété le lait d'une femelle C3H ont été automatiquement mis en contact avec les antigènes tumoraux (ou des antigènes de structure très voisine), dès leur naissance. Ils doivent donc logiquement rester tolérants pendant leur vie adulte, vis-à-vis de la tumeur correspondante.

Nous avons exploité cette propriété particulière aux tumeurs mammaires de C3H, pour nos expériences d'induction de tolérance. Nous avons sélectionné deux de ces carcinomes dans notre souche C3H (tumeurs TM3 et TM4) en raison de leur relative rapidité de croissance.



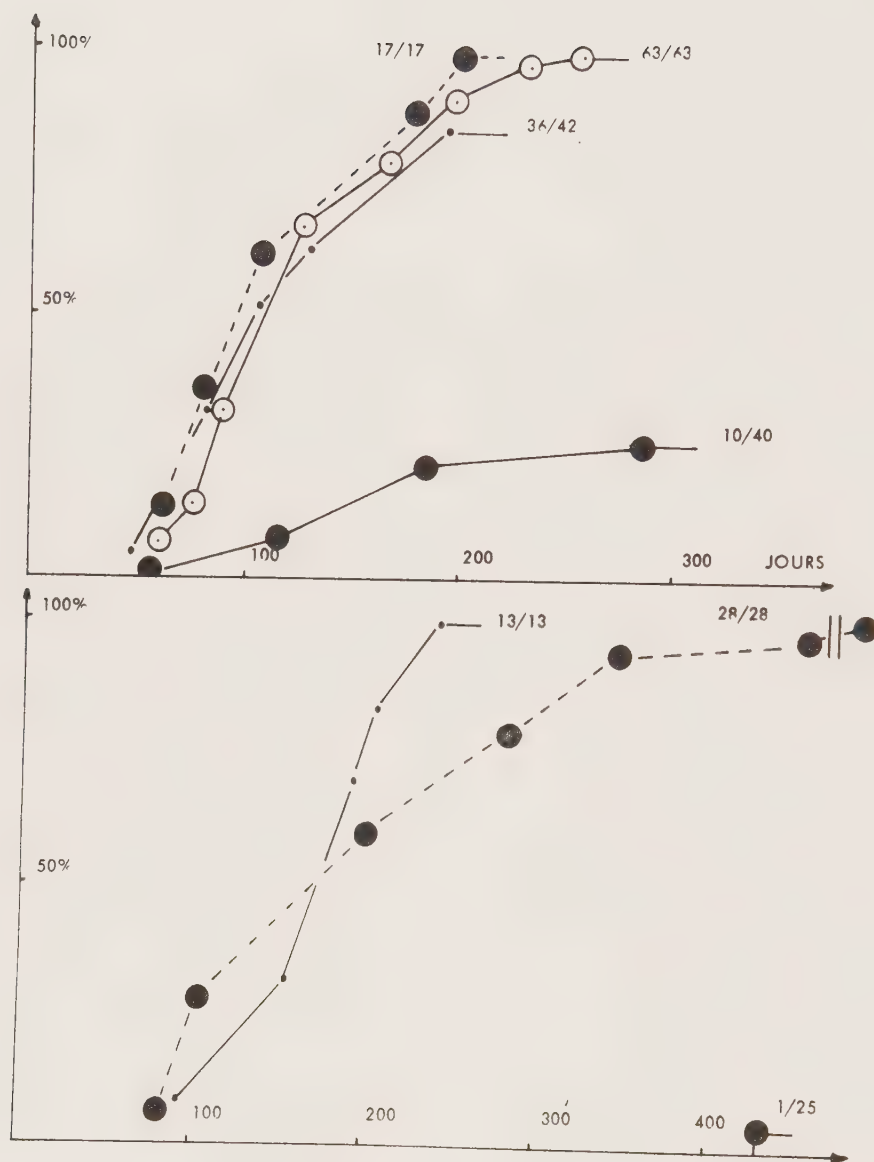


Figure 4. 2. Transplantabilité des tumeurs mammaires TM3 (partie supérieure) et TM4 (partie inférieure)

Ordonnée : pourcentage de décès causés par la tumeur

Abcisse : temps écoulé après la greffe (en jours)

- C3H
- F_1 (C3H femelle x Swiss mâle)
- F_1 (Swiss femelle x C3H mâle)
- - ● F_1 (Swiss femelle x C3H mâle) donnés en nourrice à une femelle C3H

Après avoir vérifié qu'ils sont bien contaminés par un virus^{*}, nous les avons transplantés sur des hybrides F_1 (Swiss femelle x C3H mâle). Ces hybrides ont tété du lait de femelle Swiss, qui ne semble pas contenir de "M.T.V."^{**}. Ils présentent un effet hybride quand on les transplante avec les tumeurs mammaires.

Nous avons ensuite utilisé d'autres hybrides F_1 (Swiss femelle x C3H mâle), qui ont été retirés de leur mère le jour de leur naissance pour être donnés en nourrice à des femelles C3H, qui contiennent le "M.T.V.". Ces hybrides ont donc exactement la même constitution génétique que les précédents, la seule différence résidant dans la source du lait avec lequel ils ont été élevés. De même, nous avons formé des hybrides F_1 en accouplant cette fois une femelle C3H avec un mâle Swiss. Aux chromosomes sexuels près, ils ont le même génotype que les précédents, et ils ont tété le lait de leur mère C3H.

Tous ces animaux ont été transplantés avec TM3 et TM4, vers l'âge de 2 mois, au moyen de fragments. Les résultats sont indiqués sur la figure 4.2^{***}. Ils montrent nettement que TM3 et TM4 subissent un effet hybride uniquement chez les hybrides qui n'ont pas tété le lait de C3H. Les deux sortes d'hybrides qui ont été nourris de ce lait ne le présentent pas. Cette propriété est indépendante des chromosomes sexuels puisque la différence entre les hybrides F_1 (Swiss femelle x C3H mâle) et F_1 (C3H femelle x Swiss mâle) se rencontre chez les sujets des deux sexes.

La meilleure explication de l'absence d'effet hybride chez les deux dernières catégories d'hybrides nous paraît résider dans un phénomène de tolérance acquise à la naissance, par l'intermédiaire du virus

* Nous voudrions remercier le Professeur G. Grignon, du Laboratoire de Microscopie Electronique, pour la mise en évidence des particules virales au sein de ces tumeurs mammaires.

** L'examen au microscope électronique de glandes mammaires de femelles Swiss n'a pas révélé la présence de virus (travail du Professeur Grignon).

*** Les données expérimentales figurent sur les tableaux annexes A5, A6, A32, A33 et A34.

contenu dans le lait de leur nourrice (372). Ceci est la caractéristique très nette d'un phénomène immunitaire.

E - Effet hybride et cellules immunocompétentes

On sait que l'immunité d'un organisme contre des antigènes étrangers est exercée par une certaine catégorie de cellules appelées "cellules immunocompétentes" (C.I.C.). Ces C.I.C. sont originaires d'organes formateurs de cellules souches (moëlle osseuse) d'où elles vont se spécialiser en diverses fonctions immunitaires, notamment dans les ganglions lymphatiques, la rate et le péritoine. Le thymus joue un rôle très particulier dans cette spécialisation. Signalons que dans le cas de la Souris, la rate a également un rôle formateur de cellules "souches" (111).

Tout ce qui précède suggère que les effets hybrides étudiés semblent se comporter comme un phénomène de nature immunitaire. Si cette hypothèse est exacte, nous devons nous attendre à ce que les C.I.C. des hybrides exercent une action déterminante sur la croissance des tumeurs qui manifestent cet effet. Nous avons donc cherché à mettre en évidence le rôle des C.I.C. hybrides sur la croissance de tumeurs d'origines parentales. Dans ce but, trois méthodes ont été utilisées.

1) Immunisation adoptive

On sait, depuis les travaux de Mitchison, que l'immunité provoquée contre un certain nombre d'antigènes peut être transférée d'un animal préalablement immunisé, sur un animal non immun, par transfert de C.I.C. du premier sur le second (319) (320). Les C.I.C. sensibilisées contre l'antigène peuvent continuer leur fonction immunitaire chez leur nouvel hôte, qui les a en quelque sorte "adoptées". C'est pourquoi cette immunisation a été qualifiée "d'adoptive" (44). Ce type d'immunité s'obtient naturellement contre des antigènes de transplantation (144) et notamment contre des antigènes de tumeur (1) (5) (71) (96) (244) (289) (293) (365) (417) (464).

L'immunisation ainsi obtenue dépend d'un certain nombre de conditions expérimentales (279) (280), par exemple :

- a) Les origines génétiques des donneurs de C.I.C. transférées et de leurs receveurs (111) (480),

Si on injecte des C.I.C. sur des animaux appartenant à une espèce animale différente du donneur (système xénogénique) ou à une souche différente du donneur (système allogénique) on assiste à des phénomènes extrêmement complexes : les C.I.C. sensibilisées transmettent effectivement leur immunité, mais cela ne dure pas, car elles sont rapidement "reconnues" par le receveur, et rejetées au bout d'un certain temps du fait qu'elles sont elles-mêmes des greffes incompatibles.

On peut atténuer cette réaction de l'hôte contre la greffe de C.I.C. en déprimant la réactivité du receveur, au moyen d'une irradiation par exemple (502). Mais ce traitement n'empêche pas un autre phénomène, peut être plus gênant que le premier : la réaction du greffon contre l'hôte (111) (437). En effet, les C.I.C. greffées sont elles-mêmes capables de réagir contre les antigènes de leur nouvel hôte, ce qui peut entraîner une maladie grave chez ce dernier, le "syndrome secondaire" (11), et dans certaines conditions, peut être aussi la "mort allergique" des C.I.C. (150) qui sont sans cesse soumises à des stimuli dus à la nature antigénique de leur nouvel environnement.

En définitive, quand cela est possible, il est de beaucoup préférable de transférer des C.I.C. sensibilisées contre un antigène donné, sur des hôtes qui leur sont parfaitement compatibles du point de vue génétique. Dans ce cas seulement, on pourra mesurer de façon spécifique, l'intensité de l'immunité transmise contre cet antigène.

- b) Le nombre des C.I.C. sensibilisées qu'on injecte,

Pour que l'immunisation adoptive s'exprime chez le nouvel hôte à un moment donné, il faut que des C.I.C. soient en nombre suffisant. Cette immunité dépendra donc naturellement du nombre de C.I.C. injectées (279).



Tumeur*	inoculum de tumeur viable	chez des F ₁ non traités (témoins)	chez des F ₁ irradiés recevant des C.I.C. sensi- bilisées à la tumeur	nombre de C.I.C. sensibi- lisées injectées à un receveur
CB1	100 000 cellules dispersées	4/8 (50 %)	2/6 (33 %)	10 ⁸
TP4	fragment 1 mm ³	55/84 (65 %)	4/17 (24 %)	10 ⁸
TP8	fragment 1 mm ³	102/195 (52 %)	0/44 (0 %)	10 ⁸
			0/5 (0 %)	10 ⁷
			1/5 (20 %)	10 ⁶
			5/5 (100 %)	10 ⁵
			5/5 (100 %)	10 ⁴

* avec CB1 : hybrides F₁ (C57 Br x C3H) ; avec TP4 et TP8 : hybrides F₁ (Swiss x C3H).

TABLEAU 4. IV

Taux de prise de trois tumeurs d'origine syngénique chez les hybrides F₁

Ceux-ci ont été, la veille de la transplantation tumorale,
préirradiés et injectés avec des C.I.C.

fournies par des hybrides immuns

c) La préirradiation des receveurs

Même dans le cas où donneurs et receveurs de C.I.C. sont génétiquement compatibles entre eux, on a montré qu'une préirradiation modérée des receveurs améliore considérablement l'expression de l'immunité adoptive (165) (279) (321), peut être parce que ce traitement fournit la "place" (346) qui permet aux C.I.C. sensibilisées de repeupler rapidement leur nouvel hôte, et atteindre ainsi l'effectif nécessaire à l'expression de cette immunité.

Nous avons respecté ces trois conditions.

Nous avons vu que l'effet hybride peut être significativement amplifié par une préimmunisation avec la tumeur (tableaux 4.II et 4.III). Nous avons transmis l'immunité d'hybrides préimmunisés contre des tumeurs parentales, au moyen de leurs C.I.C. (cellules spléniques et de l'exsudat péritonéal), que nous avons injectées sur des hybrides de même génotype, mais non-immuns. Il y a ici compatibilité parfaite, puisque les donneurs et receveurs de C.I.C. ont le même génotype.

Les receveurs ont été irradiés à 550 r, juste avant leur transfert de C.I.C. ceci afin de fournir à ces dernières la "place" pour se multiplier (367). L'injection de C.I.C. est intrapéritonéale, et la greffe tumorale est faite le lendemain, par la voie sous-cutanée (fragment de 1 mm³

Les résultats sont résumés sur le tableau 4.IV*. On voit que le transfert de 10^8 C.I.C. de donneurs immunisés confère au receveur un état de résistance significativement accru, par rapport aux témoins. Si un nombre de C.I.C. très inférieur (10^5) est injecté dans les mêmes conditions, cette transmission adoptive de l'immunité devient inefficace.

2) Restauration de l'immunité

L'immunosuppression d'un organisme, au moyen d'une irradiation corporelle, est maximum dans un délai d'un à deux jours consécutifs à cette irradiation. Ensuite, si la dose de rayonnement n'est pas léthale, il

* Les détails sont donnés dans les tableaux annexes A35 et A36.

s'établit spontanément une restauration des fonctions immunitaires à partir des cellules souches qui ont survécu à l'irradiation (131) (465) (466). Cependant, le temps qui s'écoule avant que la réactivité de l'hôte ait atteint le niveau quasi-normal peut être supérieur à plusieurs mois (415). Par contre, si l'organisme qui vient d'être irradié reçoit une injection de cellules restauratrices, ses fonctions immunitaires peuvent être rétablies beaucoup plus rapidement (28) (117).

Les cellules restauratrices de l'immunité ne sont sans doute pas toujours des cellules immunocompétentes, comme dans le cas de l'immunité adoptive, mais plutôt des cellules souches capables de repeupler les organes sanguiformateurs des animaux irradiés, pour redonner ensuite des C.I.C. (111). Les animaux ainsi irradiés et restaurés sont appelés "radiochimères".

Le problème du chimérisme est très complexe quand les donneurs et receveurs de cellules restauratrices appartiennent à des espèces ou souches différentes (chimères xénogéniques et allogéniques). Le chimérisme ne peut dans ce cas être obtenu que pour des doses d'irradiation largement léthales, dont l'effet léthal est compensé par les cellules restauratrices. Par contre, quand les donneurs et receveurs de C.I.C. appartiennent à la même souche, il n'y a aucune incompatibilité génétique entre eux et on parle alors de radiochimère syngénique. Le chimérisme syngénique, où sont absentes les réactions de type hôte-contre-greffon et greffon-contre-hôte, peut être obtenu avec des doses d'irradiation non léthales, et dans ce cas, il n'est que partiel (109).

On admet généralement que chez la Souris, le retablisement des fonctions immunitaires d'une chimère syngénique est immédiat lorsque la restauration est obtenue avec des cellules de la rate (qui contient des cellules souches et des cellules immunocompétentes) (111) (117), et effectif au bout d'un temps un peu plus long lorsque la restauration est effectuée par une injection de moëlle osseuse (qui est essentiellement constituée de cellules souches) (28) (111).

Dans le cas de l'effet hybride, nous avons étudié l'effet de la restauration syngénique d'hybrides F_1 (Swiss x C3H) irradiés, sur leur comportement vis-à-vis des tumeurs TP8 et TP4, originaires de Swiss.

Nous avons vu (tableau 4.1) que des doses non léthales (500 r ou 550 r) entraînent une disparition de la résistance antitumorale de ces hybrides, puisqu'ils acceptent les tumeurs à 100 %. Nous avons voulu vérifier que cette action est bien due à l'immunodépression : pour cela, il fallait démontrer que l'effet hybride réapparaît chez les animaux irradiés dont on a restauré les fonctions immunitaires. Pour obtenir cette restauration, nous avons injecté par la voie intrapéritonéale, de $1,9 \cdot 10^8$ à $4,2 \cdot 10^8$ cellules restauratrices d'hybrides normaux, à des hybrides qui venaient d'être irradiés.

Dans les premières expériences, les cellules restauratrices étaient constituées de cellules spléniques et de l'exsudat péritonéal. La greffe tumorale ~~était~~ faite le lendemain, par injection de fragment. On voit (figure 4.3) que dans ces conditions, on n'obtenait pratiquement pas de restauration de l'effet hybride donné par TP8, puisque le taux de prise restait égal à 100 % chez les hybrides irradiés et restaurés, et que seule la survie de ces derniers était un peu prolongée par rapport aux irradiés non-restaurés. Il semble donc que dans ces conditions, les cellules administrées soient loin de restaurer totalement l'effet hybride.

D'autre part, on sait qu'une réaction dirigée contre une greffe de tumeur allogénique peut être restaurée de façon mesurable dans un délai de deux semaines environ, après une irradiation léthale, au moyen d'une injection de moëlle osseuse (cellules souches) d'origine syngénique (197). Dans les expériences suivantes, nous avons donc décidé d'attendre un délai suffisant pour que les cellules souches puissent repeupler les organes sanguiformateurs des hybrides irradiés et restaurés. Les délais attendus entre le jour de l'irradiation-restauration et la greffe du fragment de tumeur viable (TP8 ou TP4) ont été de 11, 13 et 16 jours, selon les expériences.

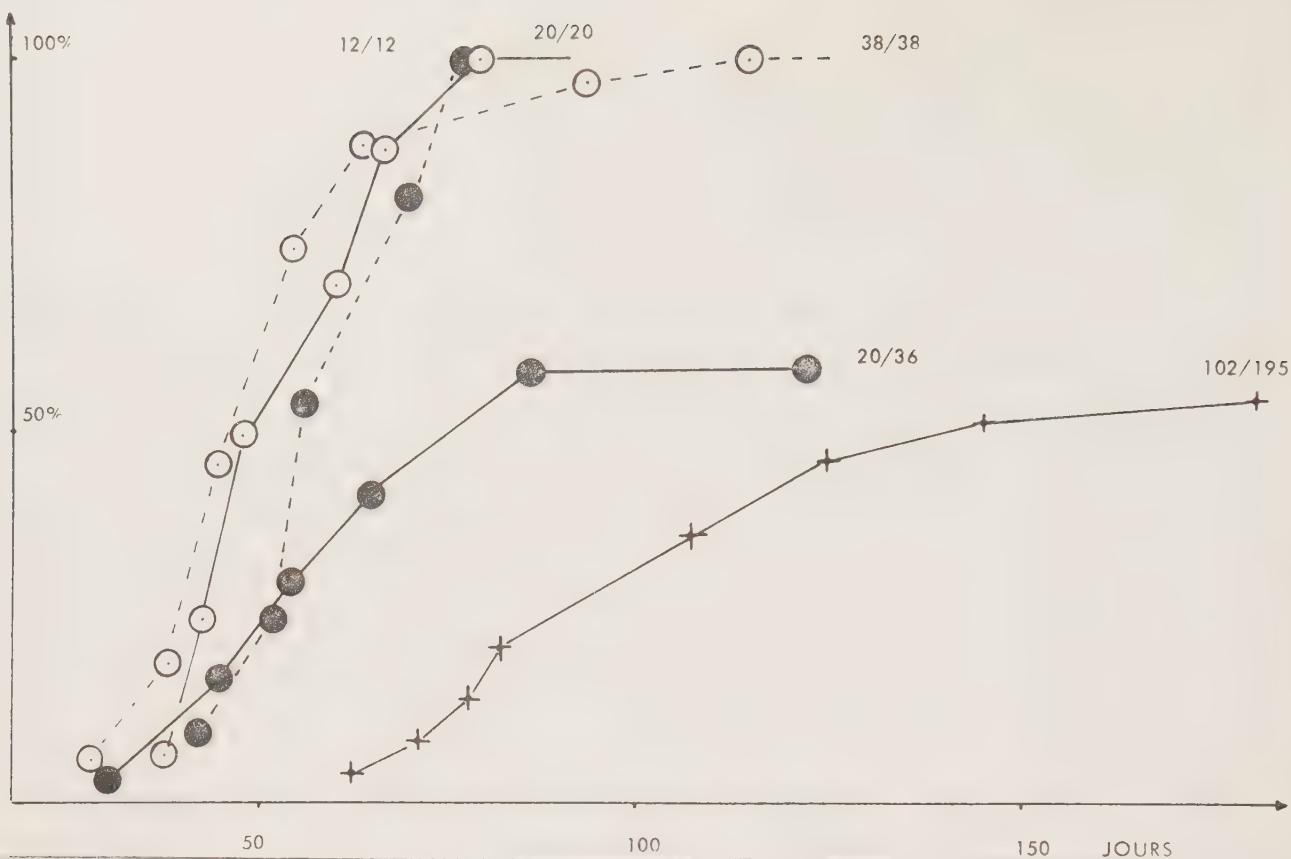


Figure 4.3. Restauration de l'effet hybride de TP8 chez des F_1 (Swiss x C3H).
 Abcisse : pourcentage des décès causés par tumeur ; ordonnée : temps écoulé
 après la greffe ; inoculum : fragment tumoral.

X—X aucun traitement avant la greffe ; O---O irradiés la veille de la greffe ;
 ●---● irradiés et restaurés, la veille de la greffe ; ○—○ irradiés 11 ou
 13 jours avant la greffe ; ●—● irradiés et restaurés 11 ou 13 jours avant la
 greffe.

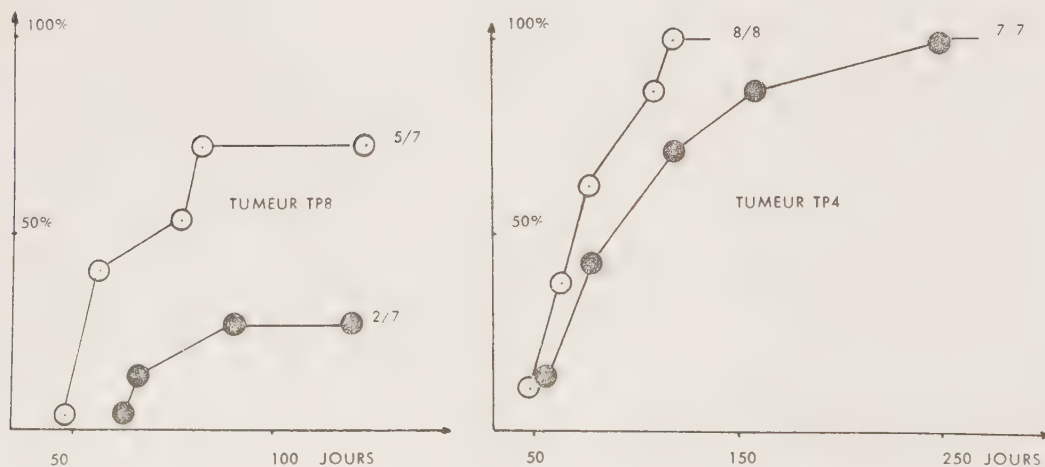


Figure 4.4. Début de restauration de l'effet hybride de TP8 et TP4, chez des
 F_1 (Swiss x C3H) irradiés et restaurés avec des cellules spléniques, la veille
 d'un inoculum de 50 000 cellules tumorales.

○—○ irradiés

●—● irradiés et restaurés aussitôt avec $\# 10^8$ cellules spléniques.

Pour la restauration, nous avons parfois ajouté de 10^7 à $7 \cdot 10^7$ cellules médullaires aux cellules spléniques et péritonéales restauratrices, ceci afin d'augmenter le nombre de cellules souches injectées. Parfois, aussi, seules des cellules médullaires ont été utilisées pour la restauration. Dans tous ces cas, la réapparition de l'effet hybride chez les irradiés-restaurés est très nette, puisque leur taux de prise moyen n'est plus que de 55 %, soit du même ordre de grandeur que celui des hybrides non traités. (figure 4.3). Le délai attendu est suffisamment court pour que l'immunodépression soit encore capable de supprimer l'effet hybride, puisque les "témoins" (irradiés-non-restaurés) acceptent encore la tumeur à 100 % dans les mêmes conditions expérimentales*.

Il est donc probable que le résultat obtenu est dû au repeuplement des organes sanguiformateurs irradiés.

La cinétique de la restauration obtenue ici par la rate, aussi bien que par la moëlle ou par le mélange rate-moëlle, s'apparente à celle qui a été obtenue par Hollingsworth au moyen de la moëlle osseuse (197)**. Ceci semblerait indiquer qu'elle est due à l'établissement d'un chimérisme syngénique, très probablement partiel (109). Elle contraste avec la restauration immédiate que certains auteurs ont obtenue en utilisant la rate seule (117) (379). Notons toutefois que nous avons pu observer un début de restauration immédiate de l'immunité antitumorale, avec des cellules spléniques seules, en injectant des inoculum tumoraux beaucoup moins importants que des fragments* (figure 4.4). De plus, la voie d'administration utilisée dans ces expériences constitue peut être une cause de retard dans la restauration de l'immunité.

Ainsi, bien que les rôles respectifs des cellules spléniques et médullaires ne soient pas tout-à-fait clairs dans ces expériences, le

* Les détails expérimentaux sont donnés dans les tableaux annexes A37 et A38.

** Cette cinétique s'apparente aussi à celle de la restauration du poids splénique d'une Souris irradiée à une dose subléthale et restaurée par la moëlle osseuse syngénique (466).

le résultat démontre que l'effet hybride donné par ces deux tumeurs est étroitement dépendant du statut immunitaire des hybrides qui le manifestent (370).

3) Neutralisation

Pour étudier l'immunité antitumorale, il existe une méthode simple appelée "neutralisation" (448). Son principe consiste à exposer in vitro les cellules tumorales "cibles", avec un agent qu'on soupçonne d'exercer une certaine cytotoxicité sur la tumeur. Après cette exposition in vitro, qui peut être brève, l'effet cytotoxique est mesuré de façon très simple : par greffe des cellules tumorales ainsi traitées, sur des receveurs compatibles. Les témoins sont constitués d'animaux recevant, dans les mêmes conditions, des cellules tumorales non exposées à l'agent cytotoxique. On compare les comportements des cellules tumorales traitées ou non, par des critères très simples : prise ou non prise de la greffe, période de latence, et vitesse de croissance des tumeurs acceptées (231) (243) (417) (498).

Nous avons donc exposé in vitro^{*} des suspensions de cellules de TP8, TP4 et TP10, d'origine Swiss, avec des proportions variables de cellules spléniques provenant d'animaux soit Swiss (syngéniques avec les tumeurs), soit hybrides F_1 (Swiss x C3H). L'incubation dure une demi-heure, à 37° C. Aussitôt après l'incubation, le mélange de cellules tumorales et de cellules spléniques est injecté en sous-cutanée à des Souris Swiss irradiées la veille à 500 r (ceci afin d'éliminer des réactions immunitaires non souhaitables : contre les antigènes tumoraux, ainsi que contre les antigènes de transplantation des cellules spléniques hybrides qui sont injectées en même temps que les cellules tumorales).

Pour des inoculums tumoraux variant de 1 000 à 200 000 cellules par receveur, ainsi que pour des rapports n/N^{**} variant de 1/2,4 à 1/24 000, nous avons toujours trouvé une action retardatrice des cellules

* La technique est décrite en annexe II.

** n : nombre de cellules tumorales injectées à un animal

N : nombre de cellules spléniques accompagnant n cellules tumorales.

TABLEAU 4. V

Résumé des expériences de "neutralisation" de TP4, TP10 et TP8, par des cellules spléniques de Swiss (syngéniques) et de F₁ (Swiss x C3H).

Données				Incubation 30 mn à 37°C :					
Tumeur	N° de greffe	n	$\frac{n}{N}$	avec cellules spléniques syngéniques			avec cellules spléniques F ₁		
				Taux de prise	Latence moyenne	diamètre moyen	Taux de prise	Latence moyenne	diamètre moyen
TP4	42°	200'000	1/120	5/5	9	<u>2,0</u>	5/5	24	<u>1,1</u>
	41	150'000	1/160	5/5	14	2,5	5/5	23	1,2
	37°	100'000	1/240	3/3	12	<u>1,8</u>	5/5	18	<u>1,0</u>
	42°	100'000	1/2,4	5/5	13	<u>1,5</u>	5/5	30	<u>0,6</u>
	38	50'000	1/480	5/5	13	2,7	4/5	27	1,0
	40	5'000	1/4'800	5/5	14	<u>> 1,4</u>	5/5	24	<u>0,3</u>
	41	5'000	1/120	4/4	13	2,3	5/5	17	2,0
TP10	40	200'000	1/120	5/5	19	2,3	5/5	30	0,9
	40	150'000	1/160	5/5	15	1,8	5/5	34	0,8
	40	50'000	1/480	5/5	13	2,4	5/5	21	2,0
	42	1'000	1/24'000	5/5	17	<u>1,8</u>	5/5	22	<u>1,2</u>
TP8	42°	100'000	1/240	3/5	21	0,7	3/5	40	0,2

* en jours ; ** : en cm, pris au 30e jour (chiffres soulignés : diamètre pris au 40ème jour) ; *** : 1 décès survenu avant le 30e jour ; **** : n = nombre de cellules tumorales injectées à 1 souris. N = nombre de cellules spléniques présentes, pour n cellules tumorales. La mesure du diamètre s'arrête à la mort du premier animal, chez chacun des groupes.

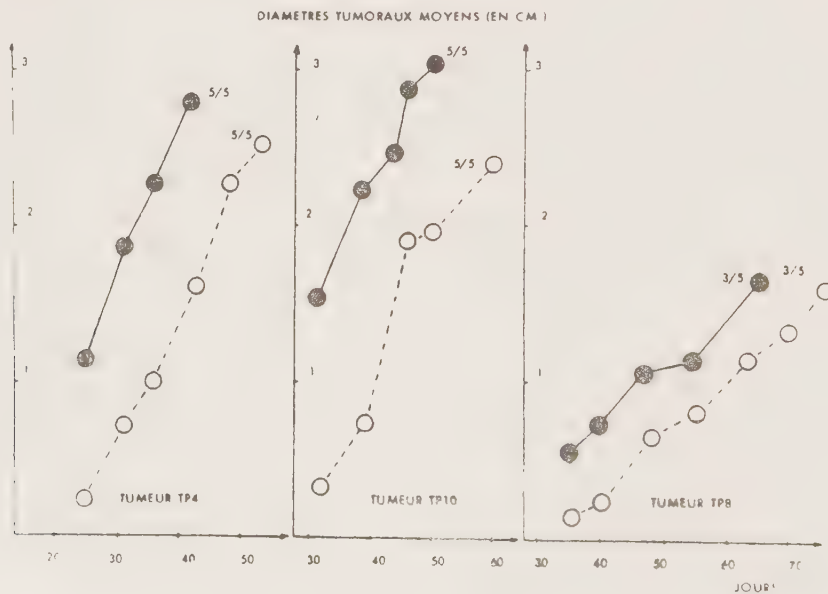


Figure 4.5. Diamètres moyens de tumeurs neutralisées avec des cellules d'origine syngénique (○--○) ou hybride F₁ (●—●), en fonction du temps.

TP4 : n = 50 000 et $\frac{n}{N} = \frac{1}{480}$; TP10 : n = 200 000 et $\frac{n}{N} = \frac{1}{120}$; TP8 : n = 100 000 et $\frac{n}{N} = \frac{1}{240}$

spléniques d'hybrides F_1 (Swiss x C3H) par rapport aux cellules spléniques syngéniques Swiss. Cette action retardatrice se mesure aussi bien par une augmentation significative de la période de latence, que par un retard très net de la croissance tumorale (estimée par la mesure périodique du diamètre tumoral moyen). L'ensemble des résultats figure sur le tableau 4.V. La figure 4.5 donne, à titre d'exemple, des vitesses de croissance tumorale après "neutralisation" des cellules néoplasiques par cellules spléniques syngéniques et hybrides F_1 .

L'interprétation des résultats actuels ne lève pas une équivoque concernant l'action exacte des cellules spléniques sur les cellules tumorales. Bien qu'on ait dernièrement démontré que des C.I.C. peuvent entraîner, au cours d'une longue exposition in vitro, une certaine cytotoxicité vis-à-vis de cellules tumorales syngéniques (219), il est hautement probable que, dans nos expériences, les cellules spléniques continuent leur effet in vivo, puisqu'elles ont été injectées en même temps que les cellules cibles tumorales.

Quoiqu'il en soit, l'effet des cellules spléniques hybrides sur les cellules tumorales parentales est certain et a été retrouvé dans toutes ces expériences (363). Il semble différer de l'action (jugée comme non-immunitaire) obtenue avec certaines cellules d'hybrides in vitro, en présence d'agents agglutinants tels que la phytohéماغگلوتinine (expériences de Hellström décrites au chapitre 2, sous chapitre C, paragraphe 1b).

Ainsi, au moyen de trois protocoles expérimentaux différents, nous avons obtenu des résultats qui militent en faveur du rôle important des cellules immunocompétentes des hybrides F_1 dans leur résistance, innée ou renforcée, contre des transplantations de tumeurs parentales.

F - Conclusion

Les effets hybrides observés avec plusieurs tumeurs présentent donc un comportement tout-à-fait conforme à l'hypothèse de leur nature immunitaire : ils sont sensibles à l'immunodépression et à l'action d'un

adjuvant tel que le B.C.G., et ils sont renforcés par une pré-immunisation. Ils n'existent pas chez des sujets rendus tolérants dès leur naissance. Ils semblent dépendre de l'action des cellules immunocompétentes des hybrides.

Pour ces raisons, nous avons orienté la suite de nos recherches vers l'antigène responsable de cette immunité. Nous verrons au chapitre suivant que la présence d'antigènes anormaux au sein de ces tumeurs paraît bien en être la cause.

CHAPITRE 5

RELATIONS ENTRE EFFET HYBRIDE ET ANTIGENICITE TUMORALE

Les résultats décrits au chapitre précédent sont tous compatibles avec une explication de certains effets hybrides, fondée sur une réaction immunitaire contre la tumeur qui le présente. Or, une réaction immunitaire est, par définition, dirigée contre un antigène. La question étudiée dans ce chapitre concerne la nature du ou des antigène (s) au (x) quel (s) on attribue hypothétiquement la responsabilité de ces effets hybrides.

A - Exposé du problème

Deux possibilités se présentent immédiatement : 1) ou bien les antigènes incriminés appartiennent à l'ensemble de ceux des tissus normaux (tout en étant également présents au sein de la tumeur) ; 2) ou bien, au contraire, ce sont des antigènes tout à fait particuliers aux néoplasmes, et étrangers à toute autre cellule saine de l'animal adulte.

1) Première possibilité : antigènes tissulaires normaux

On peut d'abord imaginer que des hybrides F_1 soient amenés à développer une réaction immunitaire contre les isoantigènes normaux de leurs souches parentales. Ceci pourrait provenir d'une hétérozygotie résiduelle due à un manque de pureté des souches, mais cette explication semble peu vraisemblable, dans notre cas, puisque toutes les souches utilisées ont été élevées en inbreeding très strict depuis de très nombreuses années, et que les greffes syngéniques de peau sont toujours acceptées.

D'autre part, chez des espèces animales autres que la Souris, on a constaté que des hybrides F_1 possèdent des antigènes qui leur sont propres et différents de ceux de chacun de leurs parents (125) (218). Cette "antigénicité hybride" pourrait résulter d'interactions de gènes différents, favorisées par l'état hétérozygote (125). Dans le cas de la Souris, la question s'est posée de savoir si ce phénomène peut se présenter (161), et s'il ne pourrait pas être responsable de réactions immunitaires F_1 -antiparent*. Plusieurs tentatives pour mettre en évidence des antigènes "hybrides" de Souris ont donné des résultats négatifs (26) (124) (285) (315) (492).

D'autre part, on a pu se demander si la Souris hybride, dénuée d'antigènes propres, ne peut pas, dans certains cas, manquer d'un antigène de transplantation présent chez l'un ou l'autre de ses parents. Dans ce cas, une Souris hybride pourrait ne pas reconnaître comme "sien" un antigène parental qui ne serait pas exprimé sur ses cellules, et pourrait alors le considérer comme "étranger", entraînant ainsi une réaction similaire à une réaction de greffe allogénique. Goodman (138) n'a pas trouvé d'exemples de ce type, mais Cudkowicz a observé un phénomène qui semble tout à fait correspondre à une telle situation. Il l'a baptisé la "résistance hybride". Ce phénomène, intéressant, mais apparemment limité aux greffons originaires de la moëlle osseuse, a été décrit chapitre 2, sous chapitre B.

Les effets hybrides que nous observons sont probablement dus à un autre mécanisme que la "résistance hybride" de Cudkowicz : tout d'abord parce qu'ils sont présentés par des sarcomes et carcinomes, ensuite parce que ces tumeurs proviennent de souches qui ne semblent pas remplir les conditions génétiques exigées par ce phénomène**.

* Le fait qu'un hybride possède des antigènes de transplantation étrangers à ceux de ses parents n'est d'ailleurs pas à lui seul une condition suffisante pour qu'il y ait rejet d'une greffe de tissu parental de la part de l'hybride. Mais on pourrait supposer que la synthèse d'"antigène hybride" se fasse au détriment d'antigènes parentaux, au sein de l'organisme de l'hybride.

** Toutefois, une étude détaillée des souches inbred utilisées ici, concernant la présence du gène $Hh1$, responsable de la résistance hybride, n'a pas été effectuée.

2) Seconde possibilité : antigènes spécifiques des tissus cancéreux

D'après cette hypothèse, la réaction serait dirigée exclusivement contre des antigènes tumoraux qui seraient absents des cellules saines. Le concept selon lequel des tumeurs peuvent porter des antigènes différents de ceux des tissus normaux peut être considéré comme ancien (310). Néanmoins, c'est probablement seulement entre les années 1940 et 1960 que les expériences convaincantes ont été effectuées pour appuyer cette supposition (122) (123) (135) (158) (393) (400).

Il serait vain de vouloir énumérer en quelques lignes tous les travaux qui ont été publiés sur ce sujet : ils sont extrêmement nombreux, faisant appel à diverses techniques, s'adressant à tous les types de tumeurs dans de nombreuses espèces animales. Citons seulement quelques unes des nombreuses revues qui existent sur la question : (4) (153) (187) (225) (232) (233) (288) (294) (304) (353) (396) (397) (449) (506).

Les antigènes tumoraux ont été mis en évidence par diverses méthodes, qui ne détectent pas les antigènes directement, mais plutôt les effets de l'immunité qu'ils induisent (97) (249) (250) (414) (500).

Une des méthodes les plus employées consiste à prétraiter un groupe d'animaux avec une tumeur inactivée (immunisation) et de tester ensuite le comportement de ces mêmes animaux vis-à-vis d'une greffe viable de la même tumeur, ultérieurement ("challenge"). Des animaux n'ayant pas eu de prétraitement par la tumeur reçoivent le même "challenge", et servent de témoins. Une tumeur antigénique se développera moins bien chez les animaux immunisés que chez les témoins. L'immunisation avec du matériel tumoral pose un problème technique, puisque le sujet doit être mis en contact une première fois avec la tumeur antigéniquement intacte, mais sans que celle-ci se développe. De nombreuses méthodes ont été utilisées, et parfois combinées, pour obtenir ce résultat (14) (15) (122) (123) (158) (206) (238) (406) (408) (409) (410).

Des méthodes de détection plus élaborées ont ensuite été mises au point (56) (164) (187) (349) pour révéler des antigènes tumoraux.

Dans le cas de très nombreuses tumeurs spontanées, virales, ou induites par carcinogènes chimiques, la présence d'antigènes "spécifiques" tumoraux a pu être décelée.

Certaines cancérisations peuvent aussi s'accompagner de la délétion d'antigènes normaux (23) (95) (153). En principe, l'immunité "spécifique" antitumorale ne peut pas être provoquée par des tissus non cancéreux (393). Cependant, des antigènes anormaux peuvent aussi se rencontrer sur des cellules traitées par un agent carcinogène, qui ne sont pas (ou pas encore ?) douées de malignité (253) (290) (291). Depuis quelque temps, on fait des rapprochements très intéressants entre la structure antigénique de cellules néoplasiques et celle de cellules embryonnaires (55a) (60) (67) (395) (396) (431) (432) (458) (468).

Nous nous bornerons ici à donner un bref résumé des résultats obtenus avec des tumeurs apparentées à celles que nous utilisons dans ce travail, à savoir : les tumeurs induites par carcinogènes chimiques (en particulier chez la Souris) et la tumeur spontanée chez la souche C3H.

a) Tumeurs induites par carcinogènes chimiques

De nombreuses tumeurs "primaires" (venant d'être induites par le carcinogène, n'ayant pas été retransplantées) ont révélé une antigénicité anormale par rapport aux tissus sains (238) (240) (311) (505). Ensuite, lorsqu'elles sont retransplantées sur des hôtes compatibles, elles conservent très souvent (et pendant très longtemps) cette antigénicité spécifique (378) (393) (394) (400) bien que ne contenant plus l'agent chimique responsable de la cancérisation (394) (395).

Chacune des tumeurs induites par un carcinogène chimique semble avoir sa "personnalité" antigénique : ceci aussi bien en ce qui concerne la "force" de son antigénicité spécifique (356), que la structure même de cette néoantigénicité : il n'y a en général pas de réactions immunitaires croisées entre deux tumeurs de ce type (394), même si elles ont été induites par le même carcinogène chez des animaux appartenant à la même

souche inbred, ou même à deux sites éloignés chez un même animal (133). Les exceptions (242) (405) (406) à cette règle sont extrêmement rares (34).

Cette dernière propriété les distingue des tumeurs à étiologie virale qui, lorsqu'elles sont dues au même virus, présentent entre elles une similitude au moins partielle quant à leurs antigènes "spécifiques" tumoraux (353) (394).

b) Tumeurs mammaires spontanées de la Souris C3H

Nous avons déjà évoqué (chapitre 4, sous chapitre D) les tumeurs mammaires qui apparaissent spontanément chez des souches telles que la C3H et qui, contrairement à ce que l'on sait des tumeurs chimioinduites, sont sous le contrôle étroit d'un virus transmis par le lait de la mère allaitante.

On avait longtemps cru que ces adénocarcinomes étaient totalement dépourvus d'antigènes anormaux, mais de nombreuses expériences ont pu démentir cette opinion (19) (339) (340) (350) (410) (462) (484) (500).

Les raisons des difficultés rencontrées pour la mise en évidence de leur antigénicité "spécifique" sont probablement diverses. L'état de tolérance acquise à la naissance par l'intermédiaire du lait (chapitre 4, sous chapitre D) et entretenu par la présence du virus, en est sans doute la principale (233) (354).

De plus, dans le cas de ce type de tumeurs, la néoantigénicité semble surtout exister au cours des premières générations de greffe (19) et disparaître spontanément au cours des transplantations suivantes (463) (501).

Enfin, elle s'exprime en général beaucoup plus faiblement que l'antigénicité spécifique des tumeurs induites par carcinogènes chimiques (241) (410) (434). Selon Green et al. (153), la nature des antigènes spécifiques de ce type de tumeurs est "qualitativement (ou quantitativement, de façon très marquée) différente de celle des tumeurs chimioinduites". Il faut remarquer aussi que les antigènes spécifiques des tumeurs virioinduites

sont beaucoup plus radiosensibles que ceux des tumeurs chimioinduites (258).

Plusieurs hypothèses existent, au sujet de la néoantigénicité de ces néoplasmes (19) : a) les antigènes du virus de trouent à la surface des cellules tumorales ; b) ils sont synthétisés du fait de l'interaction virus-hôte, mais ne sont pas liés à la cancérisation ; c) ils sont directement liés au processus de cancérisation ; d) ils apparaissent après la transformation néoplasique, comme phénomène secondaire.

Quelle qu'en soit l'explication, un fait est certain, c'est que ces tumeurs possèdent une antigénicité différente des tissus sains, et qu'il existe une importante relation entre les antigènes des cellules tumorales et ceux du virus qui a induit la tumeur (chapitre 4, sous chapitre D).

3) Hypothèse de travail

Ce qui précède nous a incité à nous orienter vers l'étude des antigènes tumoraux des néoplasmes qui présentent un effet hybride, et à étudier la spécificité de cet effet vis-à-vis de ces antigènes. Les divers résultats acquis sont tous en faveur d'une étroite corrélation entre ces antigènes tumoraux et la réaction de l'hybride F_1 à la greffe des tumeurs parentales utilisées.

B - Résultats expérimentaux

1) Prétraitement des hybrides F_1 avec du tissu parental sain

C'est seulement dans un contexte génétique parfaitement pur qu'il est possible de démontrer avec certitude qu'une immunisation antitumorale est dirigée spécifiquement contre des antigènes tumoraux, et non contre les antigènes de transplantation normaux qui se trouvent également sur les cellules tumorales.

On vérifie la spécificité de l'immunisation antitumorale en la comparant avec l'action d'un prétraitement avec des tissus syngéniques sains sur la transplantabilité de la tumeur : en l'absence d'une immunisation contre des antigènes de transplantations normaux, la tumeur devra se développer chez les sujets prétraités avec des tissus sains, aussi facilement que chez des sujets non traités. Par contre, les sujets prétraités

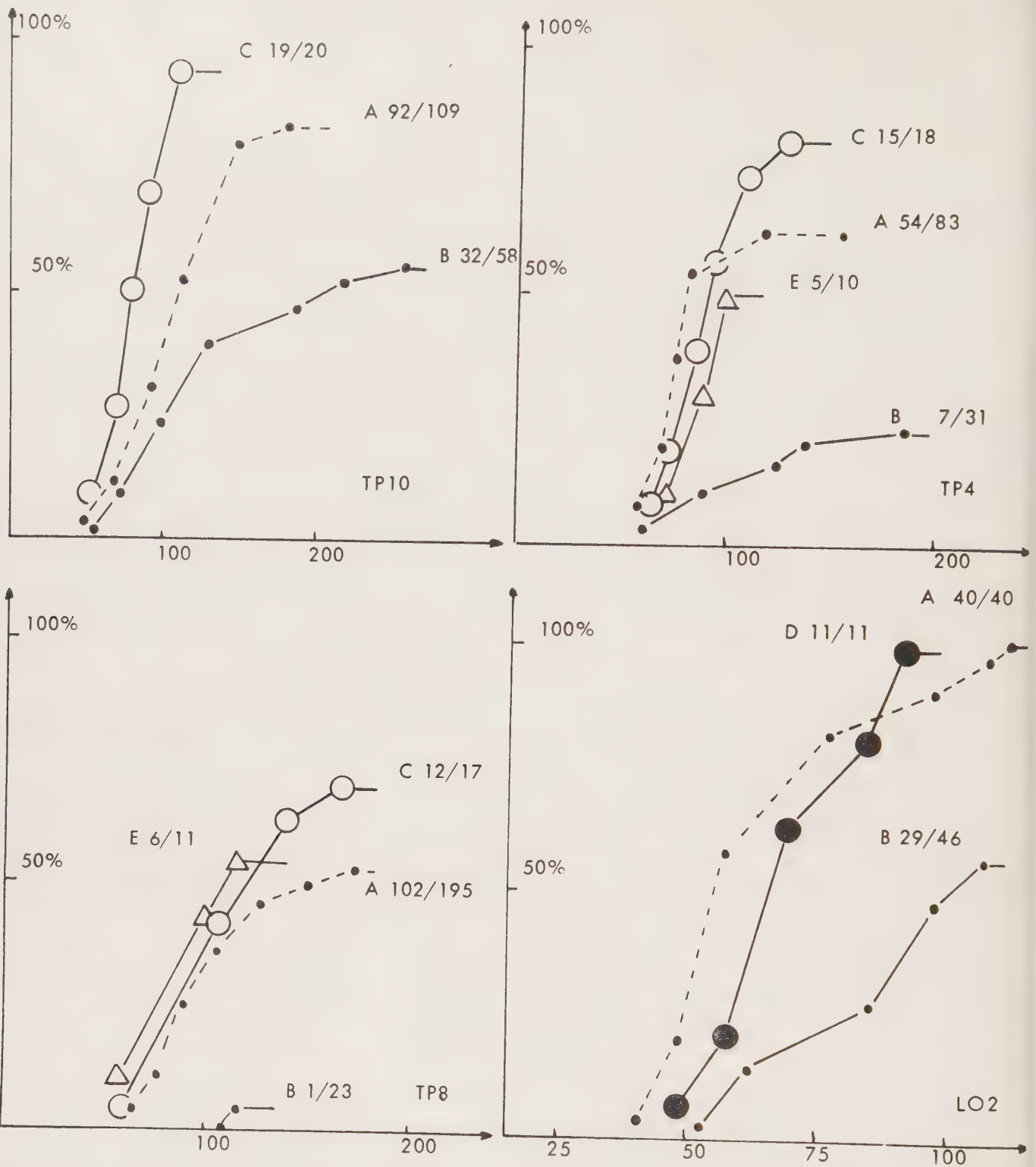


Figure 5.1. Action de divers prétraitements sur le comportement des tumeurs TP10, TP4 et TP8 chez des F_1 (Swiss x C3H), et sur la tumeur LO2 chez des F_1 (Swiss x C57 Br) (fragments de 1 mm^3). Abscisse : nombre de jours après la greffe. Ordonnée : pourcentage d'animaux porteurs de tumeur décédés.

- - - • A : aucun prétraitement
- — • B : immunisés spécifiquement avec la tumeur irradiée
- — ○ C : prétraités avec un fragment de muscle strié parental (de la souche dont la tumeur est spécifique)
- — ● D : comme C, mais le muscle a été irradié (8 000 r)
- △ — △ E : prétraités avec deux fois 5×10^6 cellules spléniques parentales (de la souche dont la tumeur est spécifique)

N.B. Tous les prétraitements (tumeur, muscle, etc.)

avec du tissu tumoral devront développer une certaine résistance contre la tumeur, si cette dernière contient des antigènes anormaux.

En ce qui concerne les effets hybrides décrits dans ce travail, nous avons vu au chapitre précédent qu'il étaient significativement augmentés par une immunisation spécifique des hybrides. Pour nous assurer que cet accroissement de la résistance antitumorale chez l'hybride F_1 est bien causé par le premier contact avec les antigènes tumoraux, nous avons administré à certains hybrides des prétraitements avec du tissu sain appartenant à l'une des souches parentales. Comme les quatre tumeurs qui ont servi à faire ces expériences sont des rhabdomyosarcomes, le tissu sain utilisé pour effectuer des contrôles a été choisi dans le muscle strié (l'inoculum consiste en un cube calibré à 1 mm³) (222). Nous avons également effectué des prétraitements par des cellules parentales spléniques (matériel très riche en antigènes H2) pour en étudier l'influence sur des greffes tumorales ultérieures.

C'est ainsi que nous avons comparé la croissance des tumeurs TP4, TP8 et TP10 (toutes trois originaires de Swiss) sur des F_1 (Swiss x C3H) non traités, immunisés spécifiquement d'une part, et "pseudo-immunisés" au moyen de tissu sain prélevé chez des Swiss non porteurs de tumeurs d'autre part. De même, la tumeur L02, originaire de la souche C57 Br, a été transplantée sur des F_1 (Swiss x C57 Br) non traités, spécifiquement immunisés, et "pseudo-immunisés" avec du tissu musculaire donné par une C57 Br saine. Cette tumeur, qui est acceptée à 100 % par des hybrides non traités (absence d'effet hybride dans les conditions expérimentales), est capable d'induire une immunité antitumorale chez ces mêmes hybrides (tableau annexe A40), contrairement aux hôtes syngéniques (voir chapitre suivant).

Les résultats sont schématisés sur la figure 5.1*, qui représente, au cours du temps, les pourcentages d'animaux décédés de leur tumeur, ainsi que les taux de prise obtenus dans chaque groupe. Comme on le voit

* Les données de ces expériences figurent sur le tableau A39.

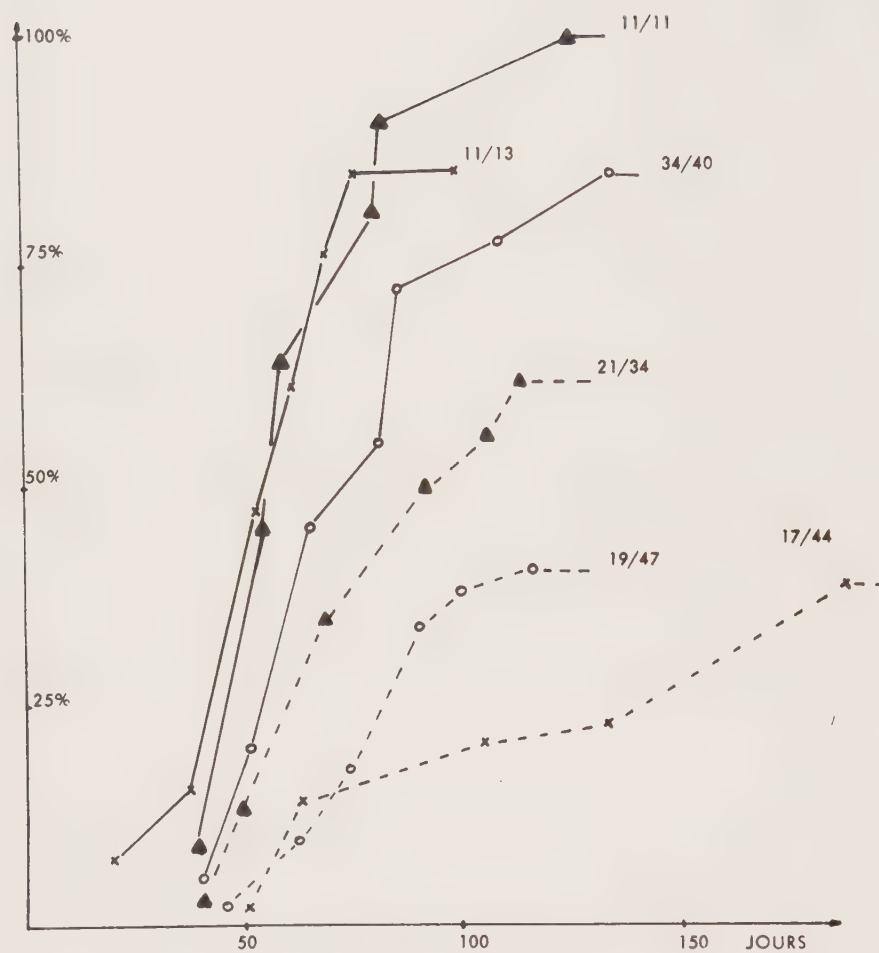


Figure 5.2. Action de l'immunisation spécifique d'animaux syngéniques, sur la greffe d'un fragment de 1 mm^3 des tumeurs CB1, TP8 et TP7.

Abcisse : temps écoulé après la greffe

Ordonnée : pourcentage d'animaux porteurs de tumeur décédés

— non traités

- - - immunisés spécifiquement

X CB1 (les porteur des 7 dernières tumeurs ont été sacrifiés au 187e jour)

O TP8

▲ TP7

D'après les tableaux A41, A43 et A42.

le prétraitement par le tissu sain parental n'augmente pas la résistance antitumorale des hybrides, contrairement à l'immunisation obtenue avec la tumeur.

Ce résultat nous incite à penser que le système immunitaire des hybrides F_1 est uniquement concerné par les antigènes "spécifiques" tumoraux, lorsque se manifeste le rejet en "seconde intention" de ces tumeurs parentales.

2) Présence d'antigènes tumoraux au sein de toutes les tumeurs chimioinduites qui donnent un effet hybride

Le résultat des expériences précédentes nous suggère l'existence d'antigènes spécifiques tumoraux au sein des sarcomes chimioinduits qui présentent un effet hybride. Nous savons déjà que cette propriété n'a rien d'étonnant et que la plupart (sinon la totalité) de ces tumeurs en sont pourvues. Nous avons cependant voulu nous en assurer, dans le cas de chacune de nos tumeurs.

Pour cela, nous avons eu recours à notre technique habituelle d'immunisation, dérivée de celle de Révész (409). L'immunisation de Souris appartenant à la souche dont la tumeur est originaire se fait en deux fois (1 mois et 2 semaines avant l'inoculum de tumeurs viables) au moyen de fragments fortement irradiés in vivo. Dans ces conditions, aucune tumeur ne se développe (371). Les animaux immunisés sont transplantés avec des cellules tumorales viables ("challenge") administrées soit sous forme de fragments calibrés à 1 mm³ (environ 400 000 cellules tumorales), soit sous forme d'une suspension de cellules libres. On met ainsi en évidence le pouvoir immunogène de chaque tumeur (voir annexe II).

Dans le cas des tumeurs CB1, TP7 et TP8, l'immunisation anti-tumorale a été détectée de façon très nette, en comparant les taux de prise chez des hôtes immunisés et chez des hôtes témoins; qui ont tous reçu comme "challenge" un fragment de tumeur viable (figure 5.2). Les taux de prise obtenus chez les immunisés et chez les témoins diffèrent significativement dans le cas de ces trois tumeurs. Dans le cas des deux autres tumeurs, TP4 et TP10, il fut impossible d'observer un pouvoir immunogène, en utilisant les mêmes conditions expérimentales.

TUMEURS	Traitements	Nombre de cellules viables injectées par animal							
		fragment de 1 mm ³	10 ⁷	2.10 ⁵	10 ⁵	5.10 ⁴	4.10 ⁴	2.10 ⁴	10 ⁴
TP10	non immunisés	68/68	8/8	8/8	-	-	8/8	12/12	18/18
	immunisés	56/56	8/8	8/8	-	-	8/8	8/10	13/21
TP4	non immunisés	44/44	-	-	24/24	10/10	-	-	-
	immunisés	58/58	-	-	12/17	8/10	-	-	-

Avec TP10, la différence de taux de prise entre les "immunisés" et les "témoins" n'apparaît que lorsque l'inoculum est de 20 000 cellules viables. Dans le cas de TP4, cette différence est visible avec un inoculum de 100 000 cellules viables.

D'après les tableaux annexes A44, A45, A46, A47 et A48.

TABEAU 5. I

Transplantation de quantités décroissantes de cellules tumorales viables sur des hôtes syngéniques (Swiss) immunisés ou non contre les tumeurs TP10 et TP4 : taux de prise

Nous avons alors comparé la transplantabilité de ces deux dernières tumeurs chez des hôtes syngéniques immunisés et témoins, recevant cette fois un "challenge" constitué non plus de fragments (comme dans le cas précédent), mais de nombres décroissants de cellules tumorales en suspension. Nous avons alors pu observer des différences entre ces deux sortes d'hôtes, quand l'inoculum viable est relativement petit : 100 000 cellules dans le cas de TP4, 20 000 cellules dans le cas de TP10 (tableau 5.1).

La difficulté relative pour mettre en évidence l'antigénicité de TP4 et TP10, comparativement aux trois tumeurs précédentes, s'explique par le fait qu'il existe des antigénicités tumorales qui s'expriment "fortement" et d'autres plus "faiblement". Cette vue a été exprimée par Old et al., à la suite de l'étude systématique du pouvoir immunogène de plusieurs tumeurs, qui a abouti à des résultats semblables aux nôtres (356).

Ainsi, dans le cas des cinq tumeurs chimioinduites qui nous donnent un effet hybride, nous pouvons en classer trois comme "fortement" antigéniques (CB1, TP7 et TP8), et deux comme "faiblement" antigéniques (TP4 et TP10), d'après le critère proposé par ces auteurs et les résultats obtenus.

3) Présence d'antigènes tumoraux au sein de la tumeur mammaire spontanée de la C3H

Nous savons, par le travail de plusieurs auteurs, que l'exposition néonatale d'animaux C3H, au virus inducteur de la tumeur, par l'intermédiaire du lait maternel, entraîne chez ces derniers, un état de tolérance immunitaire vis-à-vis des antigènes tumoraux (255) (340) (341) (342). Nous avons montré, au chapitre précédent, que cet état de tolérance entraîne une suppression de l'effet hybride présenté par ce type de tumeur.

Nous savons aussi, grâce à des expériences effectuées sur des souches C3H/f^x, (dont le "facteur lait" a été éliminé), qu'il est possible de

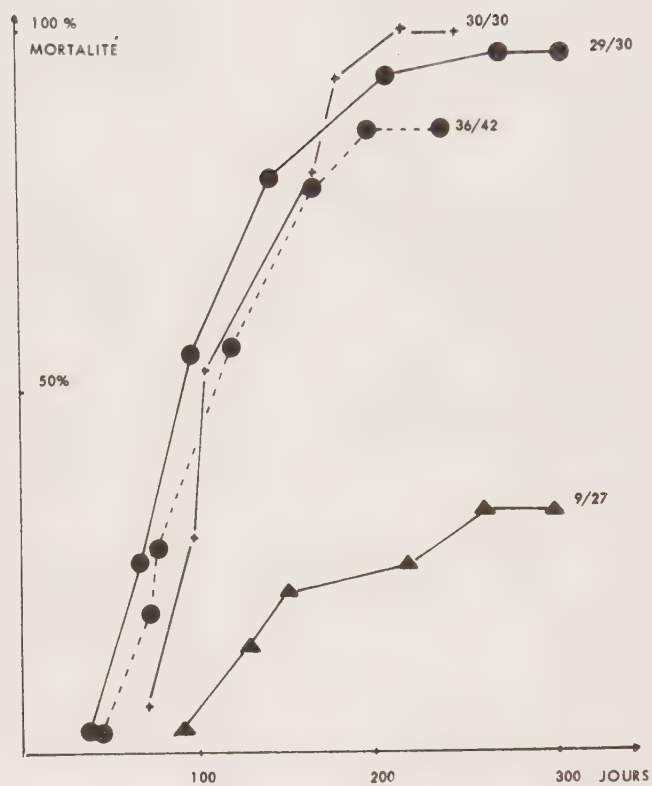


Figure 5. 3. Effet de l'immunisation spécifique (prétraitements avec des fragments irradiés), sur la croissance de la tumeur TM3.

Abcisse : temps écoulé après la greffe

Ordonnée : pourcentage d'animaux porteurs de tumeurs décédés

- C3H, non immunisés
- C3H, immunisés
- +—+ F₁ (C3H femelle x Swiss mâle), immunisés
- ▲—▲ F₁ (Swiss femelle x C3H mâle), immunisés

D'après le tableau A49.

détecter une immunité de transplantation contre ce type de tumeur (19) (254) (255) (256) (434) (462) (487). De même, grâce à des méthodes sérologiques, des auteurs ont pu mettre en évidence des anticorps spécifiquement dirigés contre ces tumeurs (217) (349) (350) (467). Prehn vient de proposer récemment une autre méthode simple, qui utilise cette fois l'immunodépression, pour détecter l'antigénicité tumorale de ce type de tumeur (398).

Dans notre laboratoire, où nous ne disposons pas encore de souches C3H/f (sans le facteur lait), nous n'avons pu, pour le moment, que vérifier qu'il n'est pas possible d'immuniser contre une tumeur mammaire spontanée, des Souris qui ont été nourries à leur naissance par une femelle C3H pourvue du facteur lait.

La tumeur TM3 a été greffée à des groupes de C3H, d'hybrides F_1 (C3H femelle x Swiss mâle) et de F_1 (Swiss femelle x C3H mâle) spécifiquement immunisés par la méthode habituelle : les deux premières catégories, naturellement tolérantes, n'ont montré aucun état de résistance à la greffe. Seuls les F_1 (Swiss femelle x C3H mâle), qui n'ont pas été nourris du facteur lait, montrent un net état de résistance (figure 5.3).

Ce résultat, conforme à tout ce qui a été observé jusqu'ici quant à l'influence du facteur lait, constitue donc un argument indirect en faveur d'une action immunitaire dirigée contre des antigènes tumoraux, et pas contre des antigènes de transplantations caractéristiques des tissus sains*.

* Le fait de n'avoir pas pu observer d'augmentation de la résistance contre TM3 dans le cas des F_1 (Swiss x C3H) immunisés, par rapport aux mêmes animaux non traités (voir figure 4.2), vient probablement de la technique d'immunisation employée : cette dernière fait appel à des prétraitements avec de la tumeur irradiée fortement. Lorsque nous avons effectué l'expérience décrite sur la figure 5.3, nous n'avions pas tenu compte de la radiosensibilité des antigènes des tumeurs mammaires, probablement beaucoup plus forte que celle des antigènes de tumeurs induites chimiquement (258). L'échec de l'immunisation s'expliquerait donc très bien par la radiodestruction des antigènes tumoraux employés pour effectuer l'immunisation.

4) Corrélation entre les intensités des effets hybrides et des pouvoirs immunogènes de trois sarcomes originaires de la souche Swiss.

Nous avons vu au chapitre 3, sous-chapitre B, paragraphe 5, que l'intensité d'un effet hybride peut varier d'une tumeur à l'autre, même si elles ont pour origine la même souche inbred et si elles sont greffées dans les mêmes conditions, sur des hybrides F_1 de même constitution génétique. Ainsi les sarcomes TP4 et TP10, qui se développent tous deux parfaitement chez des porteurs syngéniques Swiss, se voient inhibés de façon significativement différente chez des F_1 (Swiss x C3H). Le sarcome TP8, qui se développe moins bien dans sa souche d'origine Swiss, est inhibé de façon encore plus marquée chez les mêmes hybrides (tableau 3.I).

Nous connaissons donc trois sarcomes chimioinduits, originaires de Swiss, dont les intensités des effets hybrides sont différentes (364) et peuvent se classer en ordre décroissant de la façon suivante : effet hybride de TP8 > effet hybride de TP4 > effet hybride de TP10.

La cause de ces différents comportements ne nous paraît pas liée à la "virulence" de chaque tumeur, car l'inhibition chez l'hybride n'est pas nécessairement plus importante dans le cas d'une tumeur qui se développe plus lentement que dans le cas d'une tumeur à croissance plus rapide : la tumeur TP10, qui tue ses hôtes moins rapidement que la tumeur TP4, est cependant moins inhibée chez les hybrides que cette dernière (figure 3.5).

Par contre, dans l'hypothèse selon laquelle l'effet hybride est dirigé contre les antigènes tumoraux, nous devons nous attendre à observer un effet hybride d'autant plus intense que le pouvoir immunogène de chaque tumeur est plus grand.

Nous avons donc testé le pouvoir immunogène de ces trois tumeurs, en les transplantant, selon la méthode habituelle, sur des hôtes spécifiquement immunisés et témoins. La comparaison de ces deux sortes d'animaux fournit une évaluation du pouvoir immunogène de chacune de ces tumeurs.



Critères de comparaison	Dans le cas des tumeurs :		
	TP10	TP4	TP8
A = Taux de prise (%) chez les hybrides témoins	$\frac{92}{109}$ (84 %)	$\frac{55}{84}$ (65 %)	$\frac{102}{195}$ (52 %)
B = Taux de prise (%) chez les hybrides immunisés	$\frac{32}{58}$ (55 %)	$\frac{7}{31}$ (22 %)	$\frac{1}{23}$ (4 %)
Différence absolue A - B (en %)	29	43	48
Différence relative (en %) $\frac{A - B}{A}$	$\frac{29}{84} = 0,34$	$\frac{43}{65} = 0,66$	$\frac{48}{52} = 0,92$

TABLEAU 5. II

Comparaison du comportement des tumeurs TP10, TP4 et TP8 sur des hybrides F_1 (Swiss x C3H) normaux et spécifiquement immunisés

D'après les tableaux : 3.1 et A30

i) Transplantation sur des hybrides immunisés

La "réponse" immunitaire donnée par les hybrides F_1 immunisés a été testé en comparant la différence de taux de prise tumoral chez les immunisés et chez les témoins. Les résultats figurent sur le tableau 5.II. Ils montrent que c'est dans le cas de TP8 que la réponse de "seconde intention" est la plus importante, puis dans le cas de TP4, et enfin dans celui de TP10. On retrouve donc que les intensités de réponses en "seconde intention" chez les hybrides se classent comme celles des effets hybrides, qui sont supposés être des réponses de "première intention". Ceci nous incite à penser que les pouvoirs immunogènes de ces trois tumeurs se classent dans cet ordre, tout au moins lorsqu'ils sont testés chez ces hybrides F_1 .

ii) Mesure du pouvoir immunogène de ces trois tumeurs, dans leur souche d'origine

Le pouvoir immunogène d'une tumeur, dans sa souche d'origine, reflète la "force" de ses antigènes tumoraux. Bien que sans doute toutes les tumeurs induites chimiquement possèdent de tels antigènes, les antigenicités tumorales peuvent être de "forces" différentes d'une tumeur à l'autre (356) (412).

Il existe plusieurs critères pour évaluer la "force" de l'antigenicité tumorale. Le plus simple est sans doute celui de Old et col. (356) qui considèrent qu'une tumeur est "fortement" antigénique lorsqu'on peut détecter une diminution du taux de prise chez les immunisés qui ont reçu un "challenge" viable important (par exemple : un fragment). Dans ce cas, la tumeur aura induit chez les immunisés un état de résistance tel que ceux-ci pourront s'opposer, dans une proportion détectable, au développement tumoral.

Dans le cas de tumeurs "faiblement" antigéniques, on n'observera pas de différence de taux de prise entre témoins et immunisés, dans les mêmes conditions : la résistance de l'hôte, plus faible, aura été subjuguée par la quantité de cellules tumorales viables inoculées. Par contre, en prenant comme "challenge" des inoculums plus petits, la résistance de l'hôte immunisé pourra se manifester de façon détectable.

Dans le cas des trois tumeurs étudiées ici, on a vu que TP8 produit dans sa souche une immunité nette, avec un "challenge" de cellules viables aussi important qu'un fragment de 1 mm³ (figure 5.2). Ce sarcome est donc "fortement" antigénique.

Nous avons vu également que TP4 et TP10 ont des pouvoirs immunogènes plus faibles, puisqu'on est obligé de réduire les inoculums de tumeur viable à des valeurs aussi petites que 100 000 cellules et 20 000 cellules, respectivement, pour observer chez les immunisés une réduction du taux de prise (tableau 5.1). Il découle de ces données qu'on peut classer ces trois tumeurs dans l'ordre décroissant suivant, selon leur pouvoir immunogène dans leur souche d'origine: pouvoir immunogène de TP8 > pouvoir immunogène de TP4 > pouvoir immunogène de TP10.

Le classement est le même dans le cas des réactions de "première intention" et de "seconde intention" chez les hybrides F₁. Cet exemple montre qu'il semble y avoir une bonne corrélation entre la capacité de donner un effet hybride, et celle de déclencher une réaction immunitaire contre les antigènes tumoraux (364).

5) Diminutions simultanées de l'effet hybride et du pouvoir immunogène d'une même tumeur, au cours de plusieurs générations de greffes

D'autres exemples suggèrent l'existence d'une corrélation entre le pouvoir immunogène d'une tumeur et l'effet hybride qu'elle peut manifester.

La tumeur CB1, qui présentait un effet hybride intense à un moment donné de son histoire, a vu au bout d'un certain nombre de générations de greffe, cette propriété diminuer très significativement et ceci de façon tout à fait spontanée (tableau 3.VI).

Du temps où son effet hybride était très net, cette tumeur était également pourvue d'un fort pouvoir immunogène révélant son antigénicité (figure 5.2). Comme nous voulions tester si ces deux propriétés sont liées l'une à l'autre, nous avons cherché à voir si les changements spontanés observés dans le cas de l'une étaient accompagnés par des changements parallèles dans le cas de l'autre. Pour cela, nous avons transplanté cette tumeur (au moyen de fragments) à différentes étapes de son histoire, sur



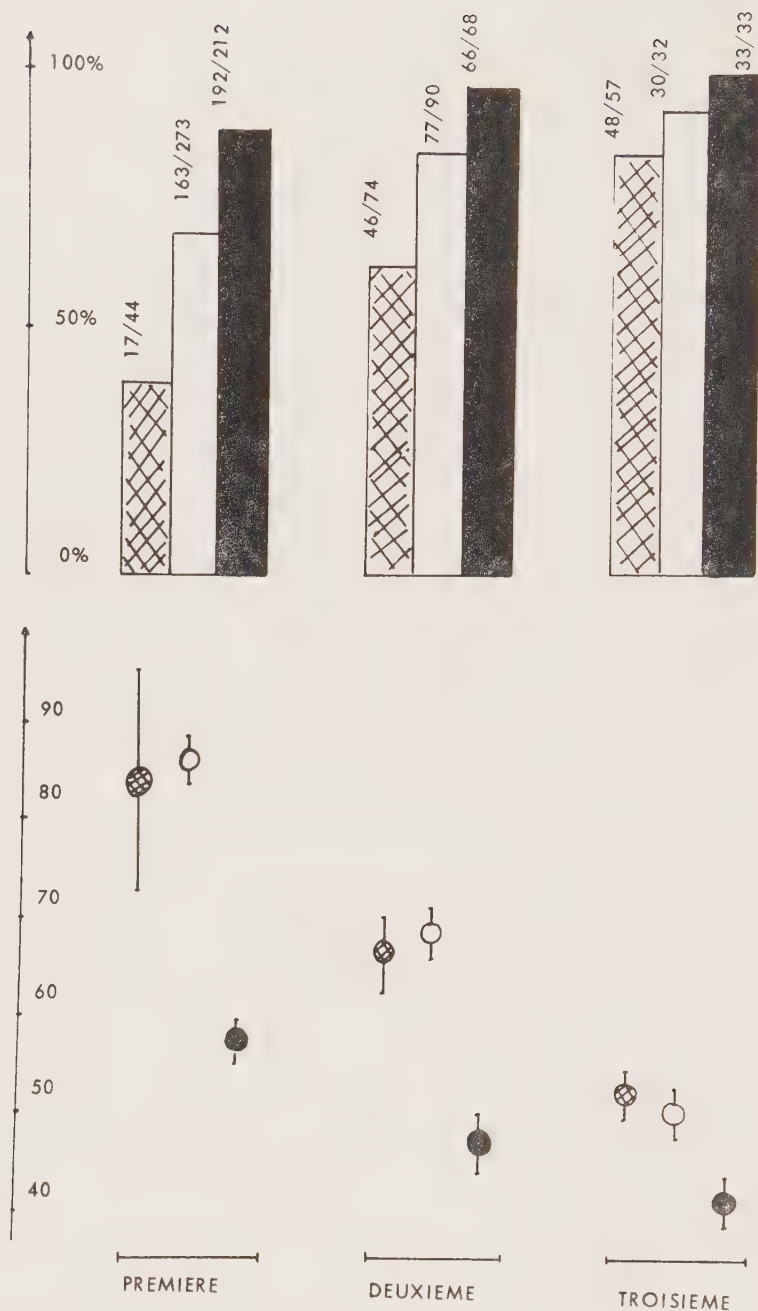


Figure 5. 4. Evolutions parallèles du pouvoir immunogène et de l'effet hybride de CB1 au cours de trois périodes successives de son histoire (voir texte).

Partie supérieure : taux et pourcentage de prise

partie inférieure : survies moyennes $\pm$ erreur-type (en jours), des porteurs de tumeurs

■ et ● = C3H non traités (témoins)

□ et ○ = F₁ (Swiss x C3H) non traités (effet hybride)

▨ et ⊗ = C3H immunisés spécifiquement (pouvoir immunogène)

d'après les tableaux A1, A50, A2, A20, A41 et A51

des hôtes syngéniques immunisés (pour tester le pouvoir immunogène) et sur des hybrides F_1 (Swiss x C3H) (pour tester l'effet hybride). Bien entendu, des témoins C3H non traités ont également été greffés. Les deux critères habituels (taux de prise et survie moyenne des porteurs) ont été considérés.

Nous avons regroupé les résultats de toutes ces expériences en trois périodes consécutives. La première période s'étend des générations de greffes n° 34 à 54, la période intermédiaire comprend les générations n° 56 à 63, et enfin la dernière période d'observation concerne les greffes n° 65 à 74. Les résultats sont résumés sur la figure 5.4. Comme on peut le voir, l'augmentation progressive du taux de prise, observée au cours du temps chez les hybrides F_1 , est accompagnée par une augmentation progressive de ce taux chez les C3H immunisés. De la même façon, la survie moyenne des porteurs de tumeurs subit des diminutions tout à fait parallèles au cours du temps chez ces deux types d'hôtes. Notons, également, une diminution de la survie moyenne des témoins au cours de ces trois périodes, révélant l'établissement chez CB1 d'une lignée à croissance plus rapide.

Nous voyons que le pouvoir immunogène et l'effet hybride de la tumeur CB1 ont subi ensemble des diminutions spontanées au cours du temps (368).

Il y a deux façons d'expliquer ce phénomène : par l'établissement accidentel d'une lignée plus "virulente", à croissance plus rapide, et par la perte d'une partie des antigènes spécifiques tumoraux.

i) Augmentation de la "virulence" tumorale, non liée à son antigénicité spécifique

Il est bien connu que la "virulence" d'une tumeur peut augmenter au bout d'un certain nombre de générations de greffe. Ceci se traduit, entre autres phénomènes, par une diminution du temps de survie des porteurs (375) (489) (503). Dans le cas de CB1, il est indéniable que la survie des C3H témoins diminue au cours des trois périodes, et dans cette hypothèse, on peut donc considérer comme normal que les survies des C3H immunisés, ainsi que celles des hybrides F_1 , diminuent également au cours

du même laps de temps. Il faut toutefois remarquer que le gain de "virulence" observé est nettement plus grand chez ces deux derniers groupes que chez les témoins.

Cette hypothèse explique difficilement l'augmentation significative du taux de prise, qui accompagne l'augmentation de la vitesse de croissance. Nous avons vu, au paragraphe précédent et sur la figure 3.5, qu'une tumeur qui pousse rapidement peut être plus fortement inhibée chez des hybrides F_1 , qu'une tumeur qui pousse moins vite. Aussi, on ne voit pas pourquoi une sous-lignée de CB1 à croissance plus rapide devrait obligatoirement être acceptée par un plus grand pourcentage d'hybrides F_1 que la lignée primitive, si elle a gardé tous ses antigènes anormaux. De même, chez les C3H immunisés, il n'est pas du tout certain que l'augmentation de la "virulence" de la tumeur entraîne nécessairement une augmentation du taux de prise, car la défense d'un animal immunisé contre des antigènes tumoraux peut parfaitement s'exercer contre une tumeur à croissance rapide, si celle-ci reste pourvue d'un pouvoir immunogène suffisant (comparer, par exemple, le comportement des tumeurs TP8 et CB1, sur la figure 5.2).

Il nous semble donc raisonnable de penser que dans ce cas-ci, la diminution de la survie que nous observons, pourrait être la conséquence de la perte d'antigènes anormaux, phénomène qui permettrait à la tumeur de se développer plus rapidement chez des hôtes réagissant de ce fait plus faiblement à un stimulus antigénique devenu moindre. C'est pourquoi nous préférons nous tourner vers cette deuxième explication :

ii) Perte spontanée d'antigènes tumoraux

L'établissement de lignées tumorales à croissance plus rapide, au bout de quelques transplantations, a été attribuée dans bien des cas à une perte spontanée, au cours du temps, d'antigènes tumoraux ou "anormaux" (99) (403) (463). De fait, cette perte d'antigénicité a pu être caractérisée, surtout dans le cas de tumeurs induites chimiquement, par une diminution nette du pouvoir immunogène (133) (206) (236) (400). On pense qu'il peut s'agir d'une sélection de sous-lignées cellulaires moins antigéniques que celles de la tumeur primitive (397). Il semble d'ailleurs que cette évolution vers une antigénicité tumorale réduite ne se fasse pas d'un seul coup, mais de façon graduelle, au cours de plusieurs générations de greffe (133). Notre

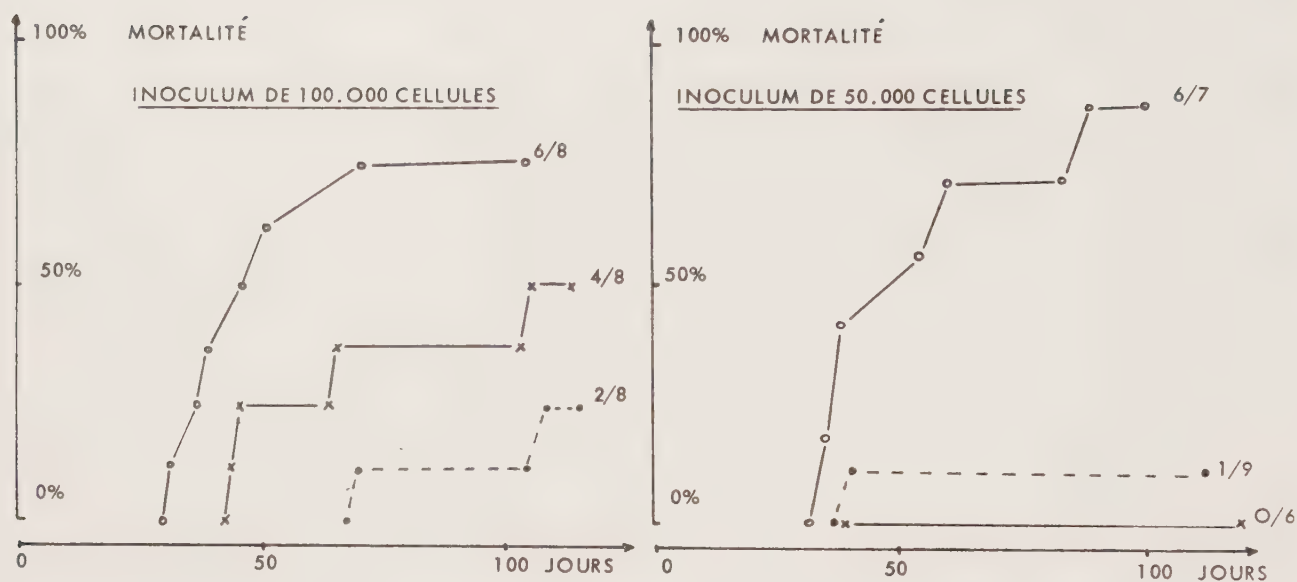


Figure 5. 5. Réapparition du pouvoir immunogène et de l'effet hybride de CB1, à sa "troisième période" (74ème génération) mise en évidence par la transplantation d'inoculum plus petits de tumeur viable (100 000 et 50 000 cellules).

Abcisse : temps écoulé après la greffe

Ordonnée : pourcentage d'animaux porteurs de tumeurs décédés

- C3H non traités (témoins)
- F₁ (Swiss x C3H) non traités (effet hybride)
- x—x C3H immunisés (pouvoir immunogène)

résultat est conforme à cette vue, puisque CB1 voit décroître son pouvoir immunogène entre les 54^e et 65^e génération environ.

Les auteurs semblent également unanimes pour affirmer que, quelle que soit la cause de la diminution de l'antigénicité "spécifique" tumorale, elle ne va jamais jusqu'à la perte totale de ces antigènes* (133) (397). Le comportement de CB1 semble conforme à cette constatation, puisque au cours de la dernière période, il existe toujours (bien que faible) une différence entre les C3H témoins et les C3H immunisés. Le fait que CB1 n'ait pas perdu entièrement ses antigènes tumoraux est confirmé par la possibilité de les remettre en évidence en employant une technique plus sensible : en inoculant aux hôtes témoins et immunisés des quantités moindres de cellules viables, sous forme de suspension, on retrouve nettement le pouvoir immunogène de cette tumeur, en même temps d'ailleurs que l'effet hybride (figure 5.5).

D'après le critère de Old et al. (356), il semblerait donc que CB1 soit passé, au cours de ces périodes, de l'état "fortement" antigénique, à l'état "faiblement" antigénique. Il est intéressant de constater que l'effet hybride redevient lui aussi apparent quand on emploie une technique qui permet de retrouver l'antigénicité de la tumeur.

Le comportement de CB1 au cours du temps est donc tout à fait compatible avec l'hypothèse selon laquelle l'effet hybride est étroitement lié à son pouvoir immunogène.

Le sarcome TP10, induit chimiquement chez la Swiss, a probablement suivi le même destin puisque son pouvoir immunogène est faible

* Il en va de même lorsque la diminution d'antigénicité n'est pas spontanée comme dans le cas présent, mais induite artificiellement par retransplantation des tumeurs en "milieu hostile" (64). Il est un fait remarquable qu'il est bon de noter en passant: si une tumeur soumise à des variations somatiques et des pressions sélectives diverses, peut aller jusqu'à perdre totalement un antigène "fort" contrôlé par H2, on ne connaît pas de perte totale d'antigènes "faibles", spécifiques tumoraux (59).

Tumeurs	Intensité de de l'effet hybride	Intensité du pouvoir immunogène dans la souche d'origine
LO2	Indéetectable**	faible
TP8	forte*	forte
TP4	moyenne*	faible
TP10 greffes n° 4 et 6	forte*	non testée
TP10 greffes n° 10 à 26	faible*	très faible
TP7	forte*	forte
CB1 greffes n° 34 à 54	forte*	forte
CB1 greffes n° 56 à 63	moyenne*	moyenne
CB1 greffes n° 65 à 74	faible*	faible

* Testé chez des F_1 (Swiss x C3H)

** Testé aussi bien chez des F_1 (Swiss x C57 Br) que chez des F_1 (C3H x C57 Br)

TABLEAU 5.III

Tentatives de corrélation entre l'intensité de l'effet hybride et celle du pouvoir immunogène des tumeurs chimioinduites étudiées.

Dans tous les cas on inocule un fragment solide de 1 mm^3 .

(tableau 5.I) à l'époque qui suit la diminution de son effet hybride (tableau 3.VI). Malheureusement, nous n'avons pas testé le pouvoir immunogène de TP10 à l'époque où son effet hybride était intense.

On pourra peut être ajouter un autre exemple allant dans le même sens : une tumeur mammaire spontanée de la C3H que nous avons étudiée (TM3) a vu elle aussi son effet hybride disparaître vers la 7^e génération de greffe (voir tableau 3.VI). De même, Wallace n'observe pas d'effet hybride net en transplantant sur des hybrides des tumeurs mammaires de C3H assez anciennes (481). Si l'on considère comme juste l'hypothèse selon laquelle ce genre de tumeur perd très souvent spontanément, au cours de ses premières générations de greffe, une partie des antigènes tumoraux (501) on retrouve ici encore une relation entre la perte de l'antigénicité tumorale et celle de l'effet hybride.

Ainsi les comportements de plusieurs tumeurs, évoqués ici, sont entièrement compatibles avec l'idée que l'effet hybride est lié aux antigènes tumoraux.

C - Conclusion

Il semble donc, d'après ce qui précède, que l'effet hybride présenté par les tumeurs étudiées ne soit pas lié aux antigènes de transplantation normaux contenus dans ces tumeurs. Par contre, il semble que, dans tous les cas, l'effet hybride apparaît d'une façon plus intense quand les tumeurs qui le présentent sont pourvues d'un pouvoir immunogène plus fort. Ceci semble vrai aussi bien si on compare différentes tumeurs originaires de la même souche, qu'une même tumeur au cours de différentes périodes de son histoire. Cette association est résumée sur le tableau 5.III, auquel on a ajouté les données obtenues à partir d'autres tumeurs. Ces résultats sont tous entièrement compatibles avec l'hypothèse selon laquelle l'effet hybride manifesté par certaines tumeurs parentales résulterait d'une réaction immunitaire de ces hybrides contre les antigènes tumoraux.

Le problème est maintenant de savoir pourquoi on observe une différence de comportement entre les hybrides et les Souris syngéniques, en ce qui concerne cette réaction immunitaire antitumorale qui pourrait tout aussi bien se manifester avec la même intensité chez ces deux types d'hôte. Il en résulte la nécessité de comparer quantitativement la réactivité immunitaire contre de telles tumeurs, chez des hôtes hybrides et syngéniques. Cette étude a été entreprise. Elle est décrite au chapitre suivant.

CHAPITRE 6

DIFFERENCES QUANTITATIVES DE LA REACTIVITE

IMMUNITAIRE ANTITUMORALE

ENTRE DES SOURIS SYNGENIQUES ET HYBRIDES F_1

A - Hypothèses de travail

La responsabilité des antigènes tumoraux étant établie, nous nous sommes proposés de vérifier si l'intensité des réactions immunitaires dirigées contre certains de ces antigènes peut être différente selon qu'on greffe la tumeur sur un animal syngénique ou bien sur un hybride F_1 . On sait qu'une réaction immunitaire contre un antigène donné s'exprime différemment lorsqu'elle est provoquée chez un organisme qui n'a pas eu de premier contact avec l'antigène (réaction primaire), ou chez un organisme qui a déjà été immunisé auparavant, avec le même antigène (réaction secondaire). Dans ce travail, nous avons étudié les deux types de réactions antitumorales.

1) La réaction immunitaire primaire

Chez un animal normal, syngénique avec une tumeur, il est nécessaire d'injecter un nombre minimum de cellules tumorales, pour obtenir un taux de prise de 100 % (nombre souvent appelé TD 100 chez les Anglo-Saxons). On sait que les TD 100 sont très variables d'une tumeur à une autre, et qu'elles peuvent atteindre dans certains cas des valeurs de l'ordre de la centaine de milliers de cellules (107). Or, si aucune réaction immunitaire hôte-contre-tumeur n'existait, il serait théoriquement possible de Cancériser un animal en lui injectant une seule cellule viable. Ce cas limite a d'ailleurs été observé avec des leucémies (3) (126).

Il paraît logique de penser que la nécessité d'injecter un nombre de cellules parfois important, pour se trouver à la TD 100, reflète l'existence d'une réaction immunitaire primaire de l'hôte contre des antigènes

tumoraux. Cette notion a été confirmée par plusieurs auteurs, qui ont montré que la TD 100 peut être ramenée à des valeurs très inférieures si l'on greffe la même tumeur sur des animaux qui ont préalablement subi une dépression de leur réactivité immunitaire (107) (133) (236) (351) (398) (404) (405) (412).

Dans nos expériences nous avons constaté que, pour un même inoculum d'une tumeur donnée, nous obtenons des taux de prises très différents chez les animaux syngéniques et chez des hybrides F_1 , les valeurs les plus petites étant toujours rencontrées chez ces derniers (revoir la figure 3.3 par exemple). Ceci signifie que, pour une même tumeur, les valeurs quantitatives, telles que la TD 100*, qui la caractérisent, ne sont pas les mêmes chez des animaux syngéniques et hybrides F_1 .

Il paraît logique de penser que cette différence quantitative est due au fait que la réaction immunitaire primaire contre les antigènes tumoraux est plus intense chez certains hybrides F_1 que dans la souche d'origine. Nous avons testé cette hypothèse en déterminant quantitativement la susceptibilité à une tumeur d'origine parentale, présentée par des animaux syngéniques et hybrides ayant ou non subi une immunodépression. Cette mesure quantitative est effectuée en injectant des nombres croissants de cellules tumorales viables à divers groupes expérimentaux.

L'observation des taux de prise obtenus chez chacun des groupes permet de trouver la TD 100 de la tumeur. La différence de TD 100* entre un groupe d'animaux normaux et un groupe d'animaux immunodéprimés traduit l'existence d'une réaction antitumorale primaire, et peut servir à l'exprimer quantitativement (369).

* La TD 100 est une valeur seuil qui est très suggestive. Cependant elle se détermine avec une faible précision. Nous préférons donc raisonner habituellement avec la TD50, plus abstraite, mais dont la détermination est plus précise (voir chapitre 3, sous chapitre B, paragraphe 4).

2) La réaction immunitaire secondaire

Un inoculum de tumeur viable, injecté à des receveurs syngéniques non immunisés ou immunisés, pourra donner des taux de prise différents chez ces deux groupes. Cela traduit l'établissement d'une réaction anti-tumorale secondaire, chez les animaux immunisés (chapitre 4, sous chapitre C, paragraphes 1 et 2).

Chez ces derniers, on peut augmenter l'inoculum "challenge", de façon à faire augmenter le taux de prise. Un "challenge" suffisamment important surmontera la réaction immunitaire secondaire. La comparaison des TD 100 chez des animaux normaux et immunisés peut exprimer quantitativement cette réaction secondaire (226) (338a) (462) (482).

On a vu (tableau 5.I) que cette réaction secondaire varie d'une tumeur à une autre. Dans le cas de l'effet hybride, il nous est paru logique de comparer l'intensité de la réaction immunitaire secondaire suscitée par la même tumeur chez des Souris syngéniques et chez des hybrides F_1 . Ainsi se confirmerait, en "seconde intention", l'hyperréactivité immunitaire que nous croyions exister en "première intention", et qui serait responsable des effets hybrides que nous avons observés.

Nous avons donc comparé, en fonction de la dose de tumeur injectée, le comportement d'animaux syngéniques et hybrides F_1 , ayant ou non été immunisés avec des tumeurs d'origines parentales (369).

B - Résultats expérimentaux

1) Etude de la réaction primaire

Le principe consiste à comparer le comportement (TD 100, TD50, survie), vis-à-vis de la greffe tumorale, d'animaux normaux et immuno-déprimés : l'étude est effectuée conjointement chez des souris syngéniques et hybrides F_1 .

a) Transplantations quantitatives

La tumeur TP10, originaire de Swiss, a fait l'objet de cette étude quantitative. Des doses variant de 5 cellules à 10 millions de cellules viables ont été administrées à des groupes de souris Swiss et F_1 (Swiss x C3H), normales et immunodéprimées par une irradiation à 500 r effectuée

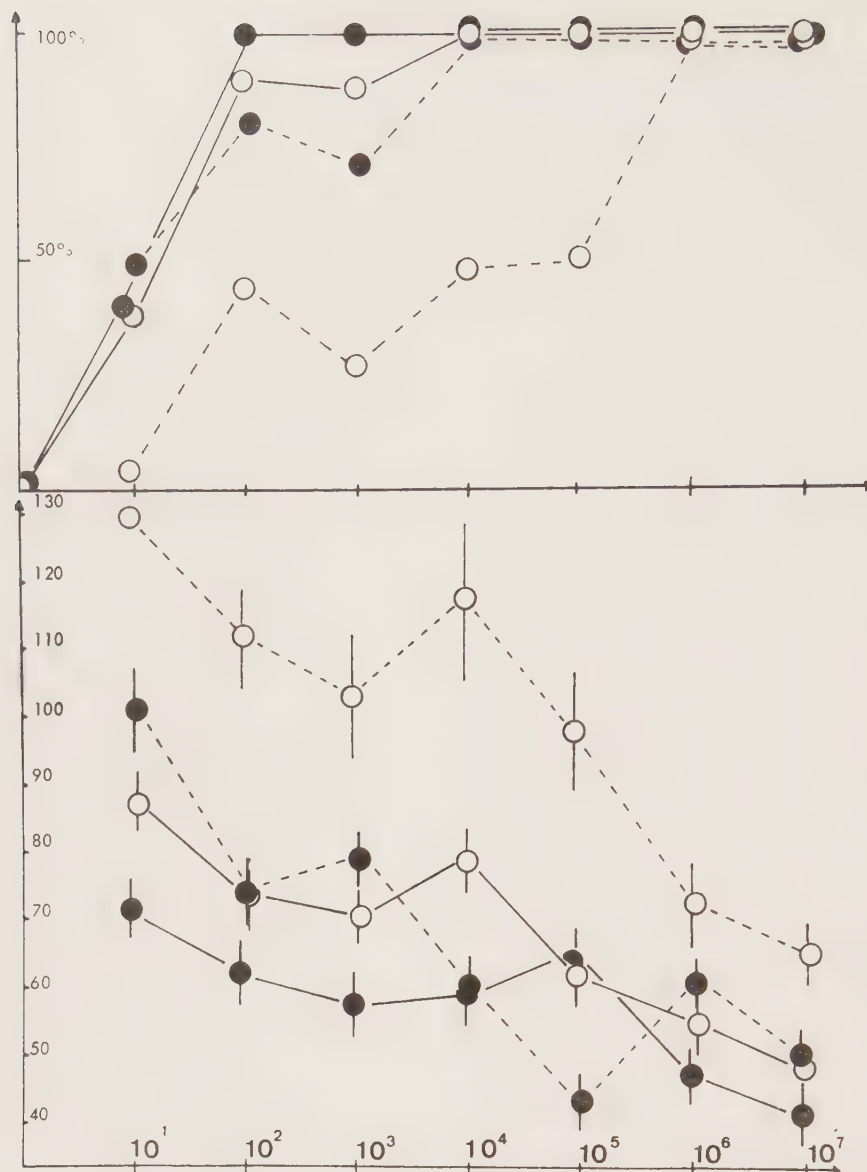


Figure 6. 1. Comportement de divers receveurs de la tumeur TP10, en fonction du nombre de cellules viables injectées (ces nombres sont regroupés en classes de log 10) : influence de l'immunodépression.

Partie supérieure : pourcentage de prise moyen pour la classe donnée

Partie inférieure : survie moyenne ($\pm$ erreur-type) en jours, des porteurs de tumeur

○—○ Swiss non traités

●—● Swiss immunodéprimés (irradiés la veille à 500 r)

○- - ○ F₁ (Swiss x C3H) non traités

●- - ● F₁ (Swiss x C3H) immunodéprimés de la même façon que les Swiss

la veille.

Dans chaque groupe, les taux de prise, ainsi que les survies moyennes des porteurs de tumeurs, ont été relevés*. Les résultats sont regroupés sur la figure 6-1, par catégories logarithmiques d'inoculum : entre 1 et 9 cellules, entre 10 et 99 cellules, entre 100 et 999 cellules, etc...

i) Influence de l'immunodépression sur les taux de prise.

L'observation de la partie supérieure de la figure 6-1, montre que les taux de prise n'atteignent 100 % que pour des valeurs d'au moins 10^6 cellules dans le cas des hybrides non traités, contre 10^4 dans le cas des Swiss. Par contre, si les hybrides sont immunodéprimés, ils acceptent alors à 100 % des inoculums de 10^4 cellules.

On peut estimer l'action de l'immunodépression en observant l'augmentation du taux de prise qu'elle entraîne : alors que cette augmentation est faible chez les Swiss, pour des valeurs comprises entre 10^1 et 10^3 cellules, elle est importante chez les hybrides. Pour des valeurs de 10^4 et 10^5 , la différence est toujours importante chez les hybrides, alors qu'elle n'existe plus chez les Swiss où l'acceptation est de toute façon égale à 100 % dans tous les cas. Il semble donc bien que l'immunodépression ait un effet plus sévère dans le cas des hybrides que dans celui des Swiss.

On peut traduire cette différence de façon quantitative, en utilisant la notion de TD50**. La TD50 de cette tumeur sur des Swiss non traités a été trouvée égale à environ 50 cellules, contre 36 cellules chez des Swiss immunodéprimés. Cette faible différence traduit l'existence d'une faible réaction primaire contre cette tumeur, au sein de sa souche d'origine.

* Les résultats expérimentaux détaillés sont donnés dans les tableaux annexes A45, A52, A53, et A54.

** Notion déjà utilisée au chapitre 3, sous chapitre B, paragraphe 4. Le mode de calcul de la TD50 est donné en annexe II.

Chez les hybrides non traités, la TD50 est de l'ordre de 80 000 cellules : cette différence avec les 50 cellules trouvées chez les Swiss non traités traduit l'effet hybride. Par contre, la TD50 de cette tumeur chez les hybrides immunodéprimés est ramenée à 68 cellules, soit une très grande différence par rapport aux 80 000 cellules pour les hybrides non traités*.

Si on admet que la différence de transplantabilité d'une tumeur chez des hôtes normaux et immunodéprimés traduit la "force" de la réaction antitumorale primaire contre la tumeur (412), on peut conclure que la réaction contre TP10 est "très forte" chez les hybrides F_1 et "faible" dans sa souche d'origine. Ces hybrides F_1 réagissent donc intensément contre les antigènes tumoraux de TP10, alors que les Swiss réagissent peu. D'autres auteurs ont également observé un effet plus grand de l'immunodépression sur la transplantabilité d'une tumeur parentale, dans le cas d'hybrides F_1 (86) (119) (398) (424) (425).

ii) Influence de l'immunodépression sur les survies des porteurs de tumeur

L'influence de l'immunodépression se traduit également par un raccourcissement du temps de survie des animaux porteurs de tumeurs, dû à une croissance plus rapide du néoplasme chez un organisme immunodéprimé. Ceci se manifeste chez un animal syngénique (415) et chez un hybride F_1 (tableau 4.1).

Nous avons comparé la diminution de longévité des animaux hybrides et syngéniques porteurs de tumeur, à la suite de l'immunodépression.

* Malgré l'immunodépression, il existe encore une faible différence de transplantabilité entre les hybrides irradiés et les Swiss irradiés (TD50 = 68 chez les premiers, contre 36 chez les seconds). Cette différence peut être attribuée soit au fait qu'il existerait une résistance "naturelle" non immunitaire des hybrides contre cette tumeur parentale, (telle que l'inhibition allogénique), soit que l'irradiation à 500 r n'a produit qu'une immunodépression insuffisante si on considère que l'inoculum tumoral est très petit. Il est en effet des cas où une immunodépression obtenue seulement par irradiation corporelle totale est insuffisante pour supprimer totalement un effet hybride, alors qu'une immunodépression obtenue par irradiation subléthale d'animaux thymectomisés entraîne ce résultat (425).

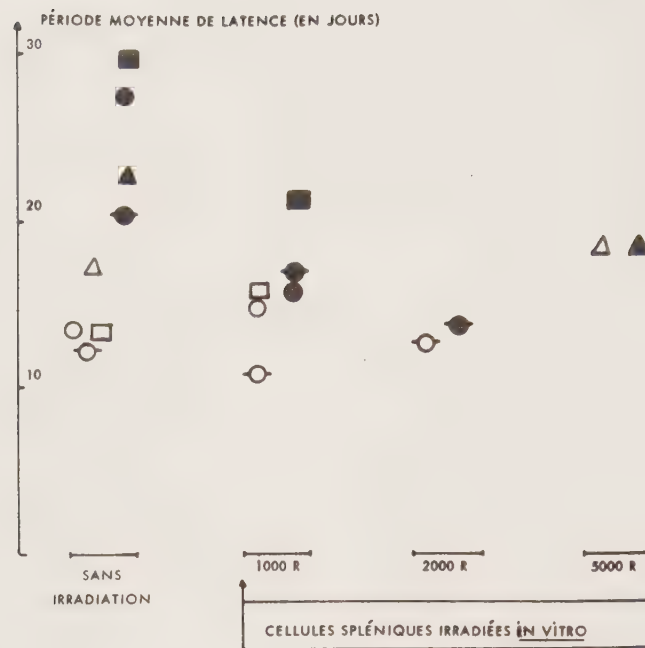


Figure 6.2. Neutralisation des tumeurs TP4 et TP10 par des cellules spléniques de Swiss et de F₁ (Swiss x C3H), irradiées ou non in vitro immédiatement avant leur action.

Ordonnée : période de latence moyenne

Abcisse : dose d'exposition aux rayons X (roentgens)

Figures blanches : neutralisation avec des cellules spléniques de Swiss

Figures noires : neutralisation avec des cellules spléniques de F₁ (Swiss x C3H)

○ ● TP4, 38e greffe

□ ■ TP4, 42e greffe

○ ● TP10, 40e greffe

△ ▲ TP10, 42e greffe

Les résultats figurent sur la partie inférieure de la figure 6-1 : ils montrent que la perte de longévité est supérieure chez les hybrides F_1 par rapport aux Swiss, pour toutes les quantités de cellules tumorales injectées. L'irradiation ramène la survie moyenne des hybrides irradiés sensiblement au même niveau que celles des Swiss irradiés, alors que des différences non négligeables de survies moyennes existent toujours si on considère ces deux types d'hôtes, en l'absence d'irradiation. Un résultat comparable a été signalé par Sanford dans le cas d'un lymphome : l'immunodépression apportait un raccourcissement de la survie beaucoup plus important chez des hybrides F_1 que dans la souche dont le lymphome est spécifique (424).

b) Neutralisation

Une autre façon de mesurer les interactions immunitaires hôte-tumeur consiste à utiliser la "neutralisation".

Nous avons vu (chapitre 4, sous chapitre E, paragraphe 3) que l'incubation in vitro à 37° C de cellules tumorales parentales avec des cellules spléniques d'hybrides F_1 entraîne un très net retard dans le développement des tumeurs obtenues par greffe de ces cellules "neutralisées", sur des hôtes syngéniques préirradiés. Si maintenant on utilise, pour "neutraliser" les cellules tumorales, des cellules spléniques d'hybrides venant d'être irradiées in vitro à des doses capables de les inactiver, cette action diminue fortement : on voit, sur la figure 6-2, que l'irradiation des cellules spléniques d'hybrides "neutralisantes" les ramène au même niveau que les cellules syngéniques qui ont subi le même traitement (363). Les périodes de latence, qui différaient considérablement en l'absence d'irradiation, ont des valeurs comparables après une irradiation de 2 000 ou 5 000 r^{*}.

c) Conclusion

D'après ce qui précède, il semble bien qu'un traitement capable d'atténuer la réactivité immunitaire, tel que l'irradiation, a tendance à

* Les résultats numériques sont donnés en annexe A55.

ramener à des niveaux comparables le statut immunitaire de souris syngéniques et d'hybrides F_1 , vis-à-vis d'une tumeur d'origine parentale porteuse d'antigènes tumoraux. Comme les hybrides présentent un état de résistance supérieur à celui des animaux syngéniques en l'absence d'immunodépression, il semble plausible de considérer que leur réactivité immunitaire naturelle, en "première intention", est plus grande que celle des animaux des souches parentales.

2) Etude de la réaction secondaire

Comme la réaction antitumorale primaire contre TP10 semble quantitativement plus importante chez les hybrides que chez les Swiss, nous avons étudié quantitativement la réaction secondaire dans le même système.

a) Transplantations quantitatives

Des inoculums croissants de la tumeur TP10 ont été administrés à des hôtes syngéniques Swiss, ainsi qu'à des hybrides F_1 (Swiss x C3H). Ils ont été soit non traités, soit immunisés contre TP10 par la méthode habituelle. De plus, dans le cas des hybrides, des prétraitements avec des cellules spléniques de Swiss sains ont également été pratiqués, pour vérifier que l'immunisation obtenue est exclusivement dirigée contre la tumeur. Les taux de prise obtenus, ainsi que les survies dans les différents groupes, ont été observés. Les résultats sont regroupés par catégories logarithmiques d'inoculum, sur la figure 6-3*.

i) Influence de l'immunisation sur les taux de prise

Sur la partie supérieure de la figure 6-3, on voit que chez les Swiss, l'immunisation n'apporte qu'une faible baisse du taux de prise par rapport aux témoins, détectable seulement dans la classe " 10^4 ". On savait déjà (tableau 5.1) que ce n'est que pour des valeurs de 10 000 à 20 000 cellules que la différence entre témoins et immunisés est nette avec cette

* Les résultats détaillés figurent aux tableaux annexes A45, A46, A53, A56 et A57.

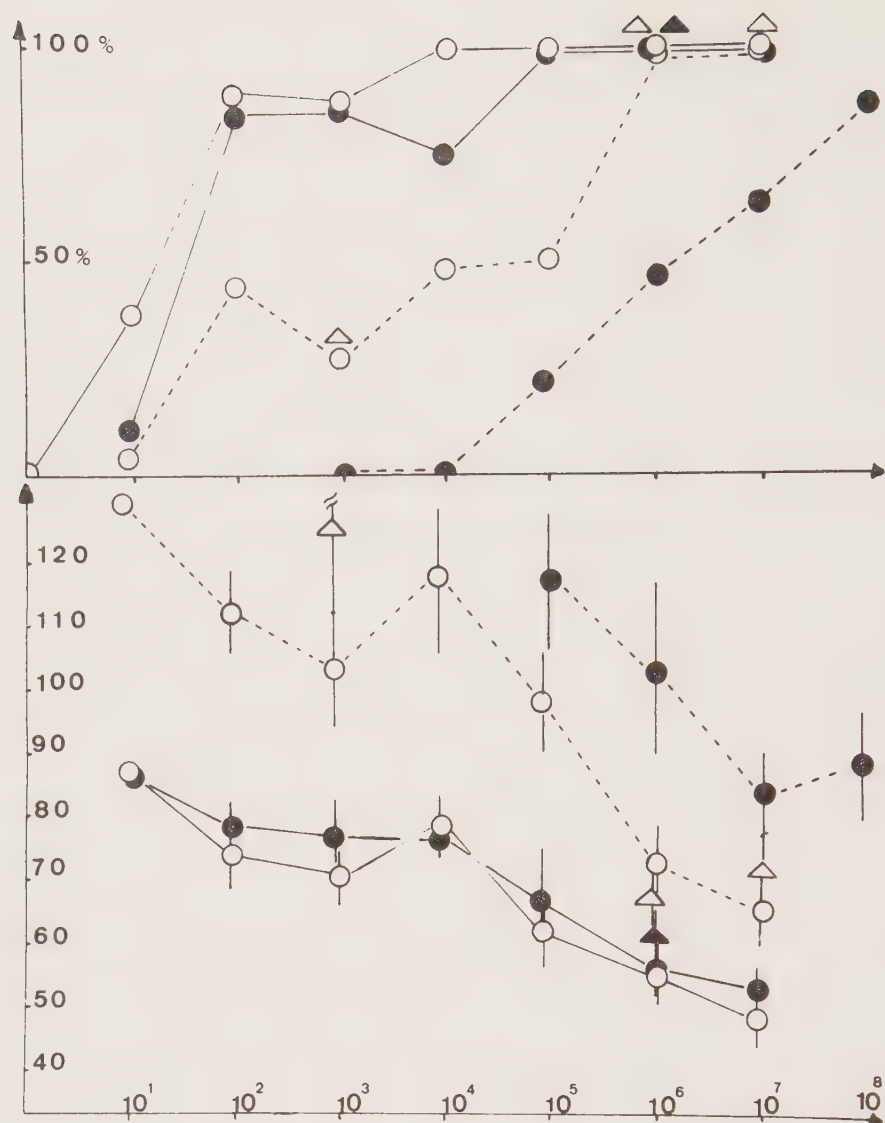


Figure 6. 3. Comportement de divers receveurs de la tumeur TP10, en fonction du nombre de cellules viables injectées (ces nombres sont regroupés en classes de log 10) : influence de l'immunisation spécifique.

Partie supérieure : pourcentage de prise moyen pour la classe donnée

Partie inférieure : survie moyenne ($\pm$ erreur-type), en jours, des porteurs de tumeur

- Swiss non traités
- Swiss immunisés avec TP10 irradiés
- F₁ (Swiss x C3H) non traités
- F₁ (Swiss x C3H) immunisés de la même façon que les Swiss
- △ F₁ (Swiss x C3H) prétraités avec deux fois 0,5 10⁶ cellules spléniques de Swiss sains
- ▲ Comme précédemment, mais la dose de cellules spléniques est de deux fois 3,8 10⁶

Les immunisations et prétraitements sont tous effectués selon la même chronologie

tumeur. Pour des valeurs supérieures, on peut admettre que la faible réaction immunitaire contre TP10 est débordée par le nombre de cellules tumorales injectées. Pour des valeurs inférieures à 10 000 cellules, l'immunité antitumorale est également très faible, et ceci peut paraître paradoxal si on oublie l'existence du phénomène appelé "sneaking through"*. La réaction de "seconde intention", développée contre les antigènes de TP10 au sein de sa souche d'origine est donc de faible intensité.

Il en va autrement chez les hybrides F_1 : on remarque tout d'abord que la tumeur se développe moins bien chez des hybrides non traités, que chez des Swiss immunisés. De plus, l'immunisation spécifique des hybrides F_1 augmente encore leur résistance contre la tumeur, puisque les taux de prise sont toujours considérablement abaissés chez ces derniers, à la suite de l'immunisation : pour les inoculums des classes 10^5 , 10^6 , 10^7 et même 10^8 cellules, on détecte une immunisation chez les hybrides, alors qu'on ne détecte rien chez les Swiss. Cette immunisation est bien dirigée contre les antigènes tumoraux, puisqu'un prétraitement des hybrides avec du tissu parental normal ne modifie pas le taux de prise (partie supérieure de la figure 6.3).

* Dans certaines courbes "dose-réponse" des parties supérieures des figures 6.1 et 6.3, on remarque une irrégularité : pour des doses de l'ordre de 10^3 cellules injectées, le taux de prise est parfois inférieur à celui obtenu avec des doses plus petites, de l'ordre de 10^2 cellules. Il peut sembler illogique de trouver des cas où des petits inoculums permettent un taux de prise supérieur à celui obtenu avec des inoculums plus importants. Ce fait a cependant été observé par d'autres (105) (121) (283) (356) (392) (456) (461). Il serait dû à ce qu'un faible inoculum tumoral, constituant également un faible stimulus antigénique, permettrait à la tumeur de se développer avant que l'organisme n'ait eu le temps d'élaborer une réaction immunitaire efficace. Ce phénomène est appelé "sneaking through" par Klein (232). Dans le cas présent, il pourrait confirmer l'importance d'une réaction de "première intention" chez les hôtes transplantés avec TP10, et le fait que cette réaction soit plus forte chez les hybrides non traités, où le "sneaking through" est plus marqué que chez les Swiss non traités. Le "sneaking through" se manifeste également chez les Swiss immunisés. D'autres auteurs l'ont également observé, dans des cas semblables (références 283 et 462, et Bartlett, communication personnelle). Le phénomène est discuté en annexe II.

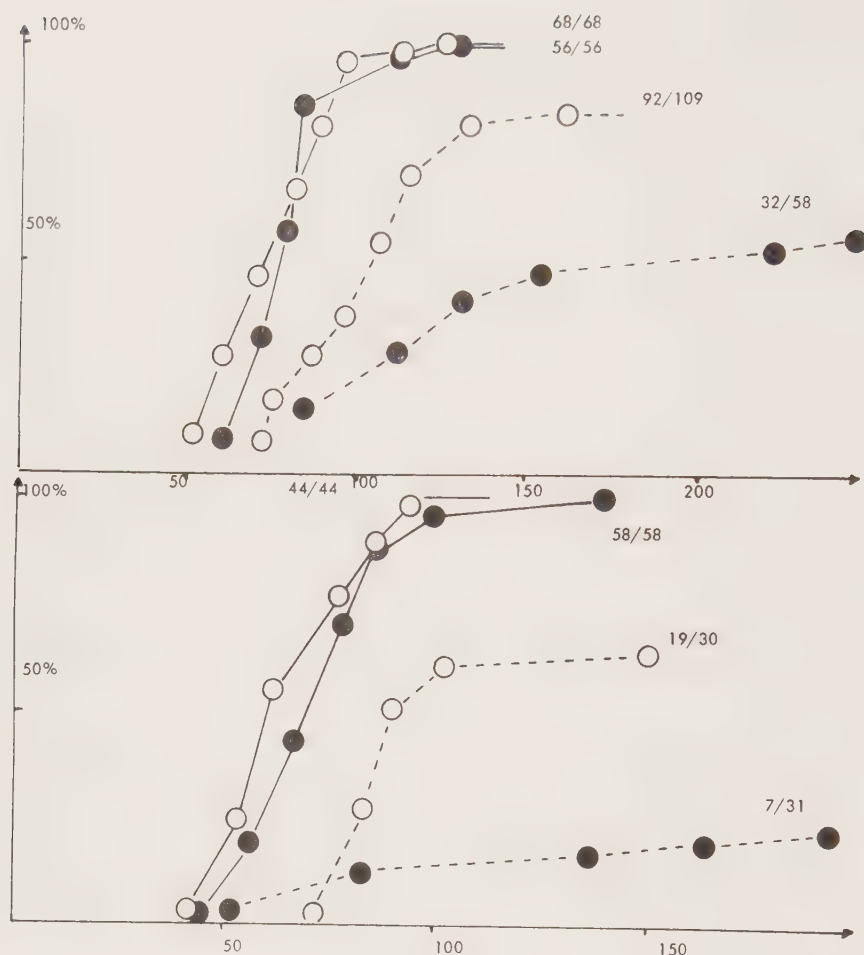


Figure 6. 4. Comportement de divers receveurs de fragments calibrés à 1 mm³, des tumeurs TP10 (partie supérieure) et TP4 (partie inférieure)

Abcisse : nombre de jours après la greffe

Ordonnée : pourcentage d'animaux porteurs de tumeur décédés

- Swiss non traités
- Swiss immunisés spécifiquement
- -○ F₁ (Swiss x C3H) non traités
- -● F₁ (Swiss x C3H) immunisés de la même façon que les Swiss

D'après les tableaux A11 bis, A21, A30, A44, A31 et A47.

Ce comportement nous incite donc à penser que la réaction immunitaire de "seconde intention", dirigée contre les antigènes tumoraux de TP10, est plus intense chez les hybrides F_1 que chez les Swiss.

Ici encore, nous pouvons traduire ce fait quantitativement, si on admet que la comparaison des TD50 chez les animaux témoins et chez les animaux spécifiquement immunisés fournit un bon critère d'évaluation de l'intensité de la réaction immunitaire secondaire. Alors que la TD50 chez les Swiss normales est de 50 cellules, cette valeur passe à environ 130 cellules chez les Swiss immunisées. La différence entre ces deux valeurs est relativement faible : ceci traduit une faible réaction antitumorale chez les Swiss. Chez les hybrides F_1 , la TD50 passe de 80 000 cellules chez les témoins à environ 6 800 000 cellules chez les immunisés. Cette différence importante traduit une forte réaction immunitaire.

ii) Influence de l'immunisation sur les survies des porteurs de tumeurs

On peut faire les mêmes observations si on considère cette fois les survies moyennes des receveurs témoins et immunisés (partie inférieure de la figure 6.3) : alors que l'immunisation n'entraîne pratiquement aucune augmentation de survie chez les Swiss, on observe des prolongements non négligeables des survies chez les F_1 immunisés.

b) Résultats obtenus en injectant des doses uniques, dans le cas de plusieurs tumeurs

Des résultats comparables ont été obtenus en transplantant les tumeurs viables par la simple méthode des fragments : dans le cas des tumeurs TP10 et TP4, on n'observe pas de différence entre les hôtes syngéniques témoins et immunisés. Chez les hybrides F_1 , par contre, l'effet de l'immunisation est très net (figure 6.4). A noter que les hybrides F_1 non traités acceptent moins bien la tumeur que des hôtes syngéniques immunisés (366), tout au moins dans le cas de certaines tumeurs.

Une troisième tumeur, le sarcome L02, présente, semble-t-il, un comportement comparable : alors qu'on ne détecte qu'une faible immunité chez des animaux syngéniques, certains hybrides F_1 réagissent vigoureusement en "seconde intention" (figure 6.5). D'autres auteurs ont constaté que

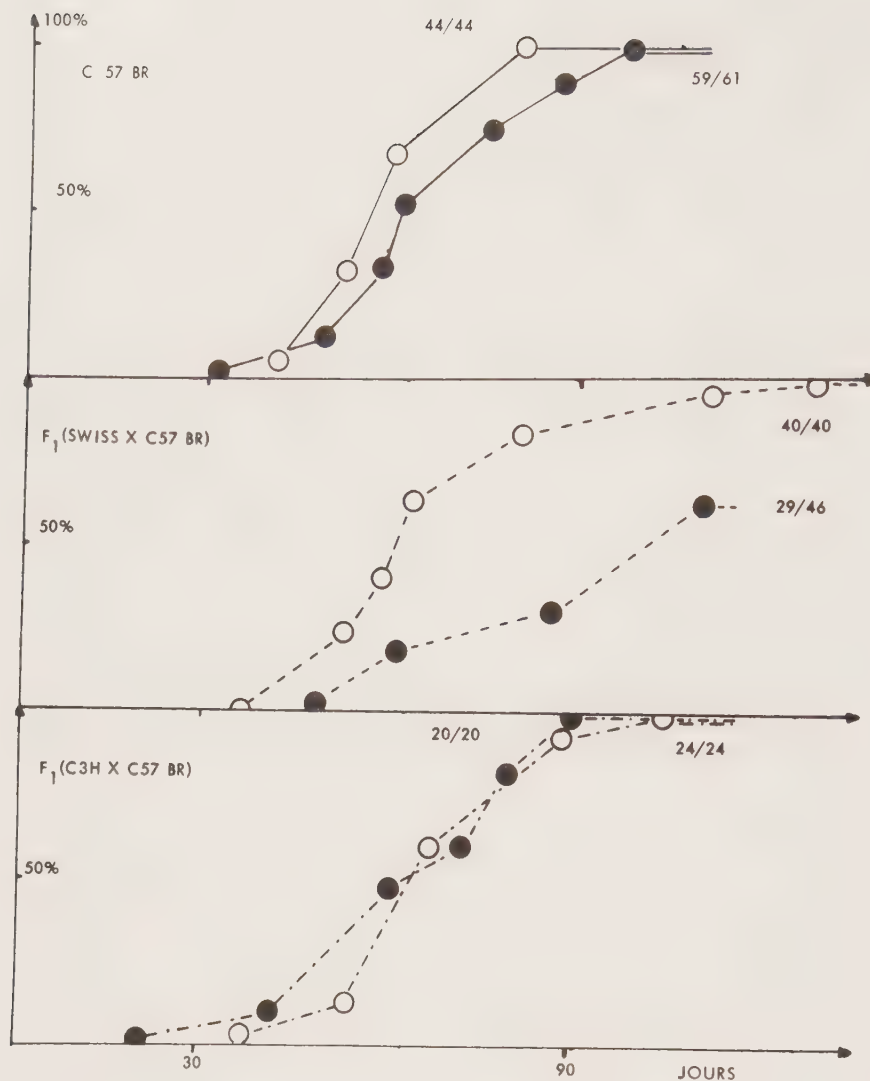


Figure 6. 5. Transplantations de fragments de 1 mm^3 de la tumeur LO2 sur des hôtes immunisés spécifiquement ou non, syngéniques (C57 Br) (en haut), F₁ (Swiss x C57 Br) (au milieu) et F₁ (C3H x C57 Br) (en bas)
 Abcisse : temps écoulé depuis la greffe

Ordonnée : pourcentage d'animaux porteurs de tumeur décédés

○ : non traités

● : immunisés avec LO2 irradié

D'après le tableau A58

des hétérozygotes s'immunisent mieux contre des antigènes spécifiques tumoraux d'origine parentale, que ne le font des animaux syngéniques (133) (136) (195) (213) (295) (376) à la suite d'un prétraitement avec la tumeur. De nombreuses leucémies de Souris ne sont pas immunogènes dans leur souche d'origine, mais ont le pouvoir d'immuniser les hybrides F_1 de façon spécifique (Alexander, communication personnelle). De leur côté, Sanford et Soo ont montré que des hybrides F_1 réagissent plus vigoureusement que des Souris syngéniques contre des tumeurs spécifiques de ces dernières, à la suite d'une stimulation non spécifique (B.C.G.) de leurs défenses immunitaires (425).

D'autres hybrides, au contraire, ne présentent pas ce comportement à la suite d'une immunisation (figure 6.5) (366). Il est donc à noter que l'aptitude à réagir en "seconde intention" contre une tumeur parentale dépend du génotype de l'hybride, tout comme l'effet hybride de "première intention" (voir chapitre 3, sous chapitre B, paragraphe 5).

c) Neutralisation

Cette technique, décrite en annexe II, peut être utilisée pour mesurer l'immunisation antitumorale en "seconde intention". Son principe est le suivant : un certain nombre de cellules tumorales est incubé in vitro avec des cellules immunocompétentes d'un animal spécifiquement immunisé contre la tumeur. Les parties aliquotes sont injectées à un groupe de receveurs syngéniques irradiés, chez qui on observe ensuite la vitesse de croissance de la tumeur. Les témoins sont constitués par des animaux recevant la même tumeur, mais ayant cette fois été incubée avec des cellules immunocompétentes de donneurs non immunisés. La comparaison de la croissance tumorale (mesure du diamètre moyen tumoral) entre les deux groupes permet d'évaluer l'intensité de la réaction immunitaire antitumorale obtenue à la suite de l'immunisation (237) (417).

Nous avons effectué ce type d'expérience en utilisant des cellules immunocompétentes syngéniques d'une part, d'hybrides F_1 d'autre part. Nous avons pu constater, dans plusieurs cas, une nette différence entre les deux systèmes. Les résultats sont reportés sur la figure 6.6 : dans ces conditions, l'effet de l'immunisation est faible ou même indétectable

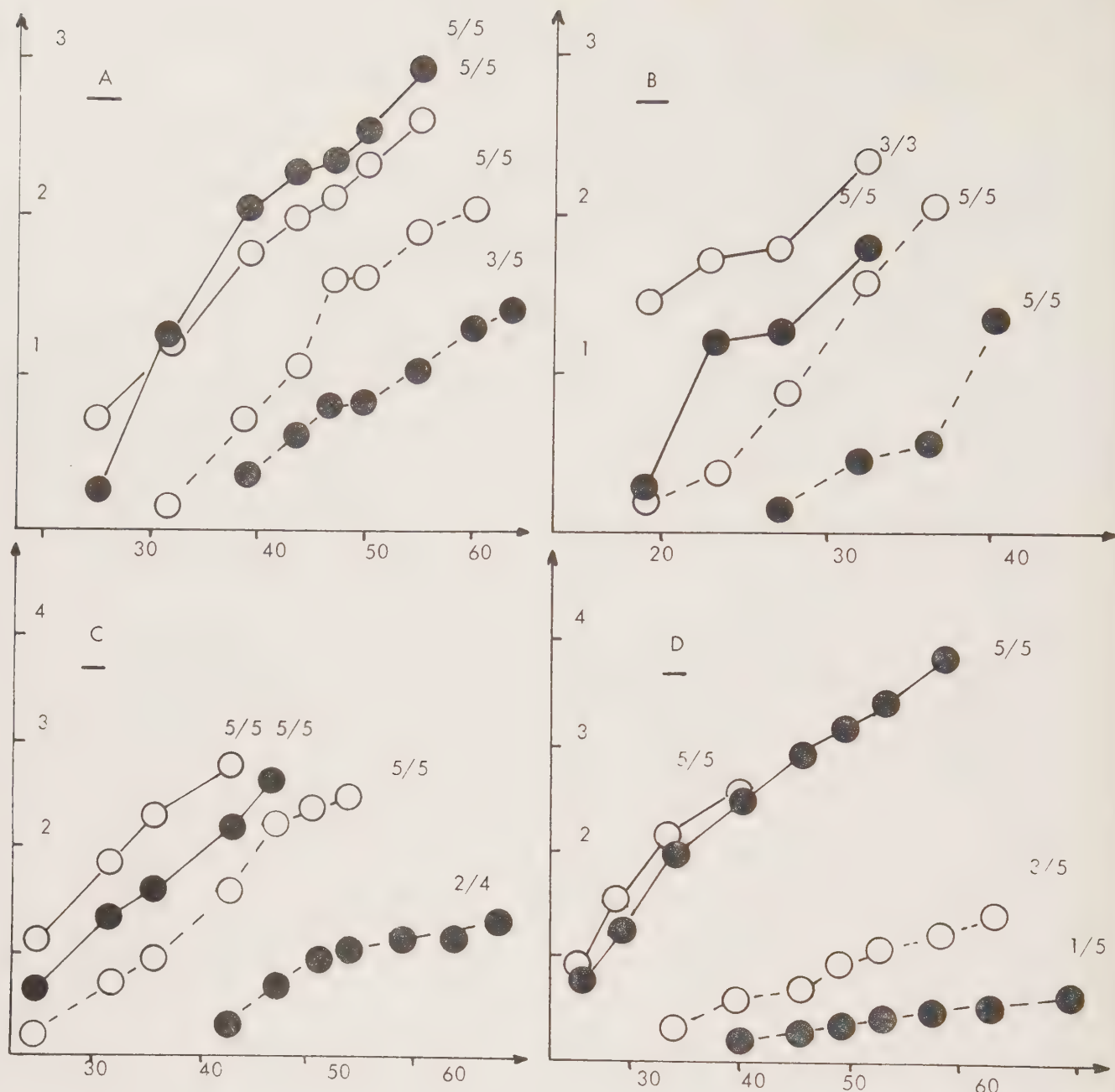


Figure 6. 6. Neutralisation de TP10 et TP4 par des cellules spléniques de Swiss et F_1 (Swiss x C3H), provenant de donneurs immunisés ou non.

Abscisse : nombre de jours après la greffe

Ordonnée : diamètre moyen tumoral en cm (deux dimensions)

Pour chaque groupe, la mesure cesse à la mort du premier porteur. Les fractions indiquent les taux de prise.

Origine des cellules spléniques neutralisantes :

○—○ Swiss non traités ; ●—● Swiss immunisés

○--○ F_1 non traités ; ●--● F_1 immunisés

n = nombre de cellules tumorales injectées à un animal

N = nombre de cellules spléniques injectées avec n cellules tumorales

A = TP10, 40e greffe ; $n = 150\ 000$ $\frac{n}{N} = \frac{1}{160}$; B = TP4, 37e greffe ; $n = 100\ 000$ $\frac{n}{N} = \frac{1}{24}$

C = TP4, 41 e greffe ; $n = 150\ 000$ $\frac{n}{N} = \frac{1}{160}$; D = TP4, 53e greffe ; $n = 500\ 000$ $\frac{n}{N} = \frac{1}{50}$

lorsque les cellules immunocompétentes sont fournies par des Souris syngéniques, alors qu'on observe une immunisation très nette lorsque les cellules immunocompétentes ont été fournies par des hybrides F_1 .

Ici encore, il faut remarquer que des cellules immunocompétentes d'hybrides non immunisés exercent une action inhibitrice de la croissance tumorale à un degré supérieur à celui des cellules immunocompétentes de donneurs syngéniques immunisés. Cette constatation est en accord avec ce qui est observé dans les expériences in vivo décrites dans les deux paragraphes précédents.

d) Conclusion

Ces résultats nous amènent donc à penser que certains hybrides F_1 possèdent une capacité de réaction immunitaire antitumorale très supérieure à celle des Souris syngéniques dont la tumeur est originaire. Cette hypothèse a reçu le nom "d'hyperréactivité hybride" (65). Cette hyperréactivité immunitaire, s'exprimant en "première intention" chez des sujets non immunisés, est probablement responsable des effets hybrides décrits dans ce travail.

C - Discussion

On sait que les intensités des réactions immunitaires antitumorales trouvées en "première" et en "seconde intention" ne sont pas toujours en parfait accord (398) : une tumeur peut déclencher une forte réaction primaire et une faible réaction secondaire, tandis qu'une autre tumeur aura un comportement inverse (107). Cependant, dans les cas étudiés ici, les réactions primaires et secondaires déclenchées par TP10 sont toutes deux de type "faible" dans la souche d'origine, et de type "fort" chez des hybrides F_1 . D'autres tumeurs, nous l'avons vu, semblent également pourvues de la capacité de déclencher une réaction de "seconde intention" plus intense chez un organisme hétérozygote.

Cette notion n'est sûrement pas universelle et dépend sans doute de la constitution génétique des souches utilisées, et de celle des hybrides : toutes les tumeurs ne présentent pas forcément l'effet hybride (182) (366) (425) (428) (481), et certains hybrides constituent même un milieu plus favorable que leurs souches parentales, à la prolifération de certaines tumeurs

(12) (42) (212) (213). De même, tous les génotypes d'hybrides ne présentent pas d'hyperréactivité contre des tumeurs parentales, à la suite d'une immunisation spécifique (figure 6.5 et réf. 366). Il est aussi très probable que l'individualité des antigènes de chaque tumeur exerce une influence non négligeable sur l'observation ou la non observation de l'effet hybride, ainsi que sur l'intensité avec laquelle cet effet se manifestera (figure 3.4 et réf. 364).

Bien que certainement limitée dans sa portée, la notion d'hyper-réactivité hybride nous paraît être une notion importante du point de vue pratique (puisqu'elle peut constituer une méthode sensible de détection des antigènes tumoraux) et du point de vue théorique (puisqu'elle dépend étroitement des relations immunogénétiques existant entre une tumeur et son porteur). Mais nous ne pouvons qu'émettre un certain nombre d'hypothèses pour essayer de l'expliquer. Celles-ci sont évoquées au chapitre suivant.

CHAPITRE 7

HYPOTHESES SUR LES MECANISMES POSSIBLES DE L'HYPERREACTIVITE HYBRIDE, ET SUR LEURS EVENTUELLES IMPLICATIONS

Les résultats expérimentaux présentés au long de ce travail sont tous compatibles avec la notion que la réactivité immunitaire (contre des antigènes spécifiques de tumeurs originaires d'une ou l'autre souche parentale), est plus forte chez des hybrides F_1 que chez des Souris syngéniques. Nous nous proposons ici d'essayer de comprendre la raison de cette "hyperréactivité hybride". Deux hypothèses viennent immédiatement à l'esprit : 1) ou bien l'environnement hybride agit sur l'expression des antigènes tumoraux dans le sens d'une augmentation, ce qui entraîne bien naturellement une réaction plus importante contre ces antigènes ainsi modifiés, 2) ou bien, l'antigénicité tumorale étant invariable quel que soit le porteur de la tumeur, le génome de l'hybride "hyperréactif" se trouve être, de façon innée, plus apte à développer une réaction immunitaire. Nous allons essayer d'examiner la vraisemblance de chacune de ces deux hypothèses, à la lumière des connaissances actuelles. Nous nous limiterons au cas des tumeurs induites par un carcinogène chimique.

Ces deux premières hypothèses ne sauraient d'ailleurs nous satisfaire totalement, car elles font appel à des notions simples : à savoir le fait que l'on considère l'antigène tumoral comme une entité simple, et la réaction immunitaire comme relevant d'un mécanisme immunitaire simple.

Il conviendra de considérer d'autres possibilités, faisant agir cette fois des phénomènes qui viennent compliquer la notion simpliste de "la" réaction contre un antigène. Ces complications proviennent de faits expérimentaux connus, ou de faits soupçonnés, à savoir : a) la contamination

éventuelle de la tumeur par un virus "passager", antigénique lui aussi, qui peut constituer un élément de complexité supplémentaire. b) le fait qu'une réaction immunitaire de rejet soit la résultante de plusieurs composantes qui peuvent être antagonistes : la réaction portée par des cellules immunocompétentes cytotoxiques et la synthèse d'anticorps pouvant être "facilitants". c) l'interaction possible avec des phénomènes cellulaires de surface, à première vue indépendants de l'immunité.

A - Augmentation de l'expression antigénique de la tumeur

On sait qu'un changement dans la structure d'un antigène peut transformer un état de tolérance en état d'immunisation (483).

D'autre part, une cellule peut subir des changements antigéniques qui peuvent d'ailleurs être transitoires. L'exemple le plus caractéristique est sans doute fourni par la "modulation" de l'antigène TL qui peut disparaître et réapparaître sur la surface d'une cellule leucémique, selon le milieu où cette dernière se trouve (59a).

Il est possible et même très probable que le fait de transplanter une tumeur d'origine parentale sur un hybride F_1 lui apporte certaines modifications dans son comportement : on sait que ce changement de milieu affecte la durée du cycle cellulaire (76). De plus Sanford* (422) (423) ainsi que Barrett et Deringer** (29) ont décrit des changements dans la transplantabilité de tumeurs parentales, survenus à la suite d'une seule transplantation sur hybride F_1 .

* Le phénomène décrit par Sanford consiste en un allongement du temps de survie de porteurs A, lorsqu'ils reçoivent un inoculum de tumeur originaire de la souche A à partir de porteur F_1 (A x B), comparé au temps de survie d'animaux A recevant un inoculum de la même tumeur, donné par un porteur A. Ce changement semble permanent.

** L'"effet Barrett-Deringer" peut se résumer de la manière suivante : une tumeur spécifique de la souche A, transplantée depuis un animal A, sur des animaux résultant d'un croisement dont l'un des parents est un hybride F_1 de la souche A et d'une autre souche B, l'autre parent appartenant à la souche B ["back-cross" F_1 (A x B) x B], le taux de prise tumoral sera de x % (x variable, selon le nombre de loci d'histocompatibilité entrant en ligne de compte). Ceci est le rappel de la 4e loi de Snell (chapitre 1, sous-chapitre B). Si cette même tumeur originaire de A est d'abord transplantée chez un hybride F_1 (A x B), puis ensuite chez des sujets résultant du "back-cross" F_1 (A x B) x B, le taux d'acceptation devient alors très supérieur à x. Le mécanisme de ce changement de comportement tumoral est inconnu, mais ne peut s'expliquer par les lois de Snell.

De même, un seul (210) (211) ou plusieurs (180) passages sur hybrides F_1 d'une tumeur d'origine parentale ont diminué ou supprimé l'effet hybride. Tout récemment, Huemer a décrit une augmentation du pouvoir immunogène d'un plasmocytome parental, obtenu après quelques passages sur hybride F_1 (213). Ce fait milite en faveur d'une augmentation de l'antigénicité spécifique de ce plasmocytome, entraînée par l'exposition au milieu hybride. Cependant, le comportement de cette tumeur est inattendu, puisque celle-ci se développe mieux chez les hybrides F_1 que dans sa souche d'origine*. Il semble donc difficile de tirer des conclusions de ces faits, avant d'avoir pu montrer l'existence d'anticorps facilitants, dans le système expérimental utilisé par Huemer. De leur côté, Horn et ses collègues n'ont pas observé de changements importants dans le pouvoir immunogène de sarcomes induits par méthylcholanthrène, à la suite de plusieurs transplantations sur hybrides (206).

Jusqu'ici, dans le cas des tumeurs que nous avons étudiées, il n'a pas été possible non plus d'observer un changement au niveau de la tumeur parentale, à la suite d'une transplantation sur hybride F_1 . Nous avons vu, au chapitre 3, que le fait de séjourner pendant une génération sur hybride F_1 , n'empêche pas trois tumeurs parentales de présenter un changement dans la capacité de donner l'effet hybride à la génération suivante (tableau 3 V). Bien mieux, dans le cas de la tumeur CB1, un séjour de 4 générations successives sur hybride ne semble modifier son comportement ni chez ces hybrides, ni dans la souche d'origine (figure 3-6). Bien qu'incomplets, ces renseignements nous ont suggéré qu'il fallait se tourner plutôt vers une explication fondée non pas sur des différences importantes existant au niveau de cellules de la même tumeur, portée par des receveurs différents, mais plutôt sur des différences existant entre les réactivités immunitaires de ces différents porteurs.

B - Augmentation de la réactivité immunitaire de l'hybride, par rapport aux souches parentales

La comparaison d'organismes de races pures avec des hybrides F_1

* Ce qui constitue un autre exemple d'"effet hybride" inversé. Nous en avons déjà évoqués au chapitre 6, sous-chapitre D.

évoque immédiatement le fait communément observé (dans le règne animal et dans le règne végétal) que les hybrides F_1 présentent une grande "vigueur" par rapport à chacun de leurs parents. Ce phénomène, appelé parfois "hétérosis"^{*}, peut se manifester de plusieurs façons (425), jusqu'à l'échelon subcellulaire (297) (429). Certaines manifestations de l'hétérosis peuvent être analysées par la génétique quantitative (115a). La vigueur hybride existe chez la Souris (411), et se manifeste par divers aspects (452). Du point de vue de la réactivité immunitaire, il a été constaté, de façon plus ou moins empirique, que des hybrides F_1 formés entre deux souches inbred pouvaient présenter des taux d'anticorps supérieurs à ceux obtenus chez chacun des deux parents, tout au moins dans certains cas (452). Le mécanisme génétique qui mène à l'observation de la "vigueur hybride" est souvent peu clair en raison de sa complexité, mais il s'agit très vraisemblablement de la complémentarité d'action entre les gènes provenant des deux différents génomes dont est doté l'hybride. Dans le cas de l'hyperréactivité hybride décrite dans ce travail, on peut proposer maintenant un début d'explication précise concernant la complémentarité de gène (s) déterminant l'intensité de la réponse immunitaire. Il existe à présent un grand nombre de constations expérimentales qui étayent une telle hypothèse.

* "Hétérosis" ou "vigueur hybride" désigne l'opposé de la "dépression due à l'inbreeding". L'élevage en inbreeding a pu provoquer, chez les sujets qui en résultent, une diminution de vitalité qui se traduit au niveau de divers caractères phénotypiques quantitatifs. Le croisement de deux sujets inbred, tous deux débiles sur certains points, redonne chez l'hybride F_1 la vitalité d'un sujet non inbred.

Lorsque deux parents ont des valeurs différentes, pour un caractère phénotypique donné, on s'attendrait à retrouver chez l'hybride la valeur moyenne des deux parents. Tout écart vis-à-vis de cette moyenne représente un cas d'hétérosis (115 a). En toute rigueur, nous ne pensons pas avoir le droit de parler d'hétérosis dans le cas de l'hyperréactivité hybride. En effet, le caractère quantitatif considéré (réactivité contre les antigènes spécifiques tumoraux) ne peut être évalué que chez le parent de l'hybride dont la tumeur est originaire, et chez l'hybride. Il ne peut être évalué chez l'autre parent, en raison de la réaction qui a lieu, dans ce cas, contre les antigènes normaux. Il est donc impossible de calculer la moyenne des deux parents et par conséquent l'écart observé par rapport à cette moyenne.

1) Mise en évidence de la dépendance génétique de la réponse immunitaire dirigée contre un antigène donné

Il a été observé bien des fois que l'amplitude ou la spécificité d'une réponse immunitaire contre un antigène donné, dans des conditions d'immunisation données, peut présenter de grandes variations en fonction du génome (17) (18) (94) (127) (287) (300) (343) (386). Ces constatations ont entraîné l'étude systématique du contrôle génétique de la réponse immunitaire, en particulier chez le Cobaye et chez la Souris. Les résultats obtenus jusqu'ici ont fait l'objet d'une revue générale, par Mc Devitt et Benacerraf, principaux artisans de ces études (298). Un des résultats les plus remarquables qui en découlent a été la découverte, aussi bien chez la Souris que chez le Cobaye, de l'association d'un des gènes contrôlant la réponse immunitaire avec la région chromosomique déterminant le système d'histocompatibilité majeur.

Chez la Souris, il existe un gène appelé Ir1 (immune reactivity 1), qui se trouve étroitement associé à H2, et qui détermine de façon dominante la réponse en anticorps contre un antigène donné. Soit un antigène donné : certaines souches seront "répondeuses"* si elles ont un certain allèle en Ir1, et fourniront des anticorps, alors que d'autres souches pourvues d'un autre allèle en Ir1 seront "non répondeuses"* et ne fourniront pas d'anticorps. Il existe une relation étroite entre le fait d'être "répondeuse" et l'allèle occupant H2. Le gène Ir1 se localise vers l'extrémité K de la carte H2 (voir figures 1-2 et 1-4) (298).

Une caractéristique intéressante du gène Ir1 est le fait que la propriété d'être "répondeur" est un trait dominant : si une souche murine, "répondeuse", à un antigène donné, est croisée avec une souche "non répondeuse", l'hybride F_1 sera "répondeur". Ceci a été observé avec des souches congéniques résistantes, ce qui illustre à la fois le caractère dominant et l'association avec H2 de l'aptitude à "répondre" (301). Une souche murine pourra être "répondeuse" à une certaine catégorie d'antigènes et pas à une autre catégorie, tandis qu'une autre souche murine aura un comportement tout à fait inverse (477). Dans ce cas là, les hybrides F_1 seront toutefois "répondeurs" contre les deux catégories d'antigènes, ayant hérité des deux parents le caractère "répondeur" de chacun d'entre eux. Nous pensons pouvoir tirer de ces constatations un modèle d'explication de l'hyperréactivité hybride, sur une base génétique.

* Nous traduisons directement les termes anglais "responder" et "non responder", malgré le manque d'élégance des termes "répondeur" et "non répondeur". Nous n'avons pas trouvé d'autre traduction, qui soit à la fois fidèle et élégante.

Génotype de l'animal greffé	Antigène tumoral* transplanté		Résultat d'une greffe
	(x)	(y)	
A	"non répondeur"	"répondeur"	(x) accepté (y) rejeté
B	"répondeur"	"non répondeur"	(x) rejeté (y) accepté
F1 (A x B)	"répondeur"	"répondeur"	(x) et (y) rejeté plus ou moins vigoureu- sement (effet hybride)

* Nous ne considérons ici que les antigènes spécifiques tumoraux.

L'effet des antigènes normaux est connu (chapitre 1), et nous le supposons nul dans le modèle proposé ci-dessus.

TABLEAU 7.1

Hypothèse sur la réactivité immunitaire contre des antigènes tumoraux,
en fonction du génotype des animaux

2) Modèle proposé pour expliquer l'hyperréactivité hybride

Nous appelons $(x)^*$ une structure antigénique spécifiquement tumorale (nous faisons abstraction des antigènes de transplantation normaux qui se trouve sur la surface des cellules d'une tumeur spécifique de la souche A^*). Nous supposons que le génome de A lui donne un statut de "non répondeur" vis-à-vis de (x) (hypothèse tout à fait vraisemblable du simple fait que cette tumeur se développe dans la souche A). Nous considérons maintenant une autre souche murine B, ayant un statut de "répondeur" vis-à-vis de (x) . Si nous transplantons la tumeur chez un F_1 ($A \times B$), ce dernier aura, par l'intermédiaire de son génome originaire de B, un statut de "répondeur" vis-à-vis de l'antigène (x) et pourra ainsi faire preuve d'une réactivité beaucoup plus grande que son parent A vis-à-vis des antigènes tumoraux (x) . Inversement, une structure antigénique (y) , apparaissant sur une tumeur spécifique de la souche B, pourra se trouver rejetée par le même hybride F_1 ($A \times B$) si A est "répondeur" à (y) . Ce modèle est schématisé par le tableau 7-1.

Ce modèle suppose que seules des considérations de compatibilité entre un antigène et un génome donnés régissent finalement le fait que la tumeur se développe ou pas chez un receveur pressenti. Cette vue est évidemment globale et ne tient pas compte de nombreux mécanismes qui peuvent influencer sur le destin d'un greffon, tumoral ou non.

En fait, de nombreux mécanismes peuvent inverser des situations que laisseraient prévoir les seules lois génétiques. Outre les phénomènes de tolérance aux fortes et faibles doses d'antigènes, contrastant avec les zones de réactivité obtenues avec des doses moyennes du même antigène (chapitre 1, sous-chapitre F, paragraphe 2 c), il existe d'autres causes du développement de tumeurs chez un hôte, en dépit d'une réactivité immunitaire potentielle de ce dernier.

* Notation arbitraire. Les symboles (x) , (x') , (x'') etc désignent les antigènes spécifiques de tumeurs individuelles apparues chez des animaux de génome A. (y) (y') etc désignent les antigènes spécifiques de tumeurs apparues chez des animaux de génome B. On peut continuer en appelant (z) (z') etc les tumeurs originaires d'un génome C.

Récemment, la notion de "facilitation" (chapitre 1, sous-chapitre F, paragraphe 2 b) a été étendue aux relations naturelles entre l'hôte et sa tumeur primaire, par la découverte d'un "facteur bloquant", responsable de l'envahissement tumoral, même quand l'hôte possède une réactivité immunitaire (cellulaire) importante vis-à-vis des antigènes spécifiques de la tumeur qu'il héberge (174a). La notion de "facteur bloquant" semble proche de celle d'"anticorps facilitants".

Il ne faut pas non plus oublier le phénomène local, décrit par Alexander, par lequel un greffon tumoral vivant peut paralyser le ganglion lymphatique qui le draine, et ainsi "stupéfier" (selon le terme d'Alexander) des réactions immunitaires hôte contre tumeur, qui pourraient cependant s'établir (4). Rappelons aussi le phénomène de "sneaking through", par lequel des greffons de très petits nombres de cellules se développeront mieux que des greffons plus importants, du fait qu'ils représentent un faible stimulus antigénique (réf. 232 et annexe II).

Cependant l'expérience montre que le destin final d'un greffon, tumoral ou non, dépend tout de même souvent du génome de l'animal greffé.

Malgré son excès de simplification par rapport à la complexité des interactions hôte tumeur, ce modèle nous semble, a priori, avoir le mérite de pouvoir s'accorder avec tous les faits que nous avons observés. Il pourrait aussi être retenu pour expliquer des effets hybrides donnés par des tumeurs sur des hybrides formés avec des lignées congéniques résistantes différant entre elles au niveau de H2. Nous allons discuter ce modèle, et essayer d'imaginer certaines conclusions, de caractère plus général, qu'on pourrait en tirer s'il se révèle exact.

3) Discussion du modèle

La dépendance génétique en H2 de la quantité d'anticorps produits, a tout d'abord été établie dans le cas d'antigènes très simples, synthétiques (299). Ensuite elle a été étendue à des antigènes plus complexes d'origine naturelle (420) (476) (477). Enfin tout dernièrement, il a été montré que la réactivité immunitaire contre l'"antigène mâle" de la Souris est également sous un contrôle génétique associé à H2 (21) (22) (130).

Ceci pourrait expliquer des différences de réactivité de femelles contre l'"antigène mâle", observées entre des Souris syngéniques et leurs hybrides F_1 (230) (436).

Nous avons maintenant la preuve qu'un gène associé à H2 détermine la capacité de répondre non seulement par la synthèse d'anticorps, mais aussi par un rejet de greffe. Nous sommes donc très proches maintenant de la notion du contrôle génétique de la réaction immunitaire dirigée contre des antigènes tumoraux, qui est nécessaire pour que le tableau 7-I soit acceptable. Bien qu'un tel contrôle n'ait pas été directement démontré, il serait peut être suggéré par les résultats de Pasternak, qui observe des différences génétiques dans la capacité de certaines souches à s'immuniser contre leurs propres tumeurs (376), ainsi que par ceux de Hasek et al. qui observent des différences dans la nature des anticorps antitumoraux synthétisés par plusieurs souches de Souris (166).

Il existe donc très probablement des degrés divers, d'un génotype à l'autre, dans l'aptitude à développer une réaction immunitaire contre des antigènes tumoraux. Nous trouvons plusieurs illustrations de ce fait dans le chapitre 6. De plus, il a été montré, in vitro, que l'immunisation, et en particulier le taux d'anticorps spécifiquement antitumoraux, peut être extrêmement plus élevé chez des animaux allogéniques que chez des animaux syngéniques, avec certaines tumeurs (1) (149). Dans ce cas, bien entendu, le dosage de la spécificité antitumorale des anticorps testés est effectué après élimination soigneuse des anticorps dirigés contre les composants antigéniques normaux que contient aussi la tumeur (1).

Bien qu'un animal chez lequel se développe une tumeur syngénique ne puisse pas à proprement parler être considéré comme "non répondeur" aux antigènes de cette tumeur, le modèle proposé (voir paragraphe précédent) peut sans doute rester valable, simplement en changeant quelque peu la terminologie utilisée : il suffirait de remplacer le terme "non répondeur" du modèle, par le terme plus juste de "faible répondeur", et de remplacer le terme "répondeur" du modèle par celui de "fort répondeur".

Les différences de réactivité immunitaire constatées d'un génome à un autre sont donc vraisemblablement de caractère purement

quantitatif. Cette précision étant donnée, nous pouvons encore nous fier au modèle du tableau 7-1.

Il faut maintenant se souvenir que chaque tumeur induite par carcinogène chimique est porteuse d'un antigène tumoral qui lui est propre. Autrement dit, ce qui est vrai pour l'antigène (x) du tableau 7-1, ne le sera peut être pas pour d'autres antigènes (x'), (x''), ... qui pourraient se trouver sur d'autres tumeurs originaires elles aussi d'animaux de la souche A.

On peut imaginer des cas de tumeurs originaires de A, porteuses d'un antigène, (x'''), contre lequel le génome B ne serait pas "répondeur". Dans ce cas, la tumeur porteuse de l'antigène (x''') ne manifesterait pas d'effet hybride chez des F_1 (A x B). On peut trouver une illustration de ce cas dans le fait que la tumeur TP4, originaire de Swiss, ne donne pas d'effet hybride chez des F_1 (XVII x Swiss), alors que TP8, originaire également de Swiss, donne un effet hybride chez ces mêmes animaux (tableau 3-1).

Il faut de plus noter que le système "répondeur - non répondeur" n'est pas forcément de type "tout ou rien" (299) et que la dose d'antigène administrée peut être une valeur critique (476). On peut donc aussi considérer que le génome B pourrait être "répondeur" à des degrés divers contre des antigènes (x), (x') et (x''), etc. Ceci pourrait expliquer les différences de degrés obtenus, dans les mêmes conditions, entre les effets hybrides donnés par diverses tumeurs originaires de la même souche inbred (chapitre 3, sous chapitre C, paragraphe 2a).

Le nombre des antigènes tumoraux des tumeurs chimi-induites étant sûrement très élevé (même au sein de la même souche) on peut imaginer que seulement certains génomes murins se montreront "répondeurs" contre un ou plusieurs d'entre eux. Ainsi, si une tumeur originaire de la souche A et de structure antigénique (x), est transplantée sur des hybrides F_1 (A x B) ainsi que sur des F_1 (A x C), on pourra observer un effet hybride chez les premiers et pas chez les seconds, si la souche B utilisée est la seule à être porteuse d'un génome "répondeur" contre (x). On pourrait peut être expliquer de cette façon pourquoi la tumeur TP4 donne

un effet hybride chez des F_1 (Swiss x C3H) et pas d'effet hybride chez des F_1 (XVII x Swiss), par exemple (tableau 3-I). De même, on pourra avoir des degrés différents dans le caractère "répondeur" contre l'antigène (x), dans deux souches différentes : on pourrait ~~peut~~ être ainsi expliquer pourquoi CB1 donne deux effets hybrides d'intensité différente lorsqu'elle est greffée chez des F_1 (Swiss x C3H) ou F_1 (C3H x C57 Br) (tableau 3-I).

Nous avons ainsi une théorie faisant appel à la relation qui existe entre le génotype* d'une Souris, et la réactivité immunitaire de cette dernière contre certains antigènes. En supposant qu'elle peut s'appliquer également dans le cas d'antigènes tumoraux, on peut fournir une explication satisfaisante à tous les faits expérimentaux décrits dans ce travail, concernant l'effet hybride. Si cette théorie se révèle exacte, ne serait-ce que partiellement, elle pourrait avoir des conséquences bien plus générales et nous éclairer sur la signification biologique des antigènes tumoraux. Dans ce qui va suivre, nous essayerons de discuter un certain nombre de faits connus, à la lumière de cette théorie. Il va sans dire qu'à l'heure actuelle, il ne peut s'agir que d'une simple spéculation.

C - Implications biologiques possibles du modèle précédent, s'il se révèle exact

- 1) Existence possible de tumeurs ayant en commun des antigènes capables d'induire le même type d'immunité, chez des Souris pourvues d'un même génome

Si le modèle mettant en cause des génomes de type "faible répondeur" et "fort répondeur" contre certaines structures d'antigènes spécifiques tumoraux est juste, il semble logique d'en envisager la conséquence suivante : les tumeurs qui se développeront au sein d'un organisme

* L'aspect le plus remarquable de cette dépendance génétique concerne l'action de H2. Il ne faut cependant pas oublier que d'autres gènes ont été identifiés, déterminant également la réactivité contre certaines catégories d'antigènes. Certains de ces gènes ont, contrairement à Irl, un caractère "répondeur" qui est récessif (129).



auront plus facilement une structure antigénique vis-à-vis de laquelle le génome de l'organisme porteur lui confère un statut "faible répondeur". Comme il semble que ce statut varie à la fois selon l'antigène et selon le génome, il est clair que toutes les tumeurs dont l'antigène est compatible avec un génome donné auront au moins ce point commun entre elles.

Il est raisonnable de penser que ceci peut les distinguer d'autres tumeurs, incompatibles avec le premier génome, mais compatibles avec un autre génome.

On peut donc se demander si ce "point commun" des tumeurs appartenant à chacune de ces catégories, a une traduction concrète au niveau des antigènes spécifiques tumoraux.

a) Cas de certaines leucémies induites par virus

A la question précédente, on peut sans doute répondre par l'affirmative dans certains cas.

On sait que le pouvoir leucémogène d'un virus donné dépend du génome de la souche qu'on veut Cancériser par ce virus. Dans certains cas la réussite d'une induction virale de la leucémie dépend de l'allèle occupant H2 (115) (266) (267). Bien que de nombreux autres gènes contrôlent également la réussite des leucémogénèses (telles que celles des virus de Friend ou de Gross) chez la Souris, la dépendance en H2 peut être interprétée en termes d'immunologie (13) : seraient "résistantes" à l'induction de la leucémie, les souches dont l'allèle en H2 permet la synthèse d'anticorps contre un antigène qui se trouve chez les cellules leucémiques contenant le virus : cet antigène est le même pour toutes les cellules transformées par un même virus. Quant aux souches "susceptibles", elles auraient la malchance d'avoir un allèle H2 incapable de synthétiser suffisamment cet anticorps (267). Si cette interprétation est vraie*, elle représente une

* Elle ne peut d'ailleurs refléter qu'un aspect du problème. Comme le font remarquer Amiel et Schneider, la dépendance génétique de la leucémogénèse se fait également au niveau de gènes autres que H2. De plus, la condition gouvernée par H2 peut être transgressée (10a).



application directe du modèle "faible répondeur" - "fort répondeur" proposé précédemment. La dépendance génétique se trouve au niveau de H2, l'antigène de référence s'identifie à l'antigène tumoral commun à toutes les cellules leucémiques induites par un même virus. Ici le "point commun" que possèdent ces leucémies virales est évident : il s'agit de la présence d'un même antigène, dont la synthèse est codée par le même acide nucléique : celui des virus inclus dans les cellules leucémiques.

b) Cas des tumeurs induites par carcinogénèse chimique

On peut se demander s'il existe une situation comparable parmi les tumeurs induites par ces carcinogènes chimiques.

Il est bien connu (chapitre 5, sous-chapitre A, paragraphe 2a) qu'un même carcinogène injecté dans les mêmes conditions à des animaux d'un même génome, provoque chez chacun de ces animaux une tumeur porteuse d'une antigénicité qui lui est propre. Le nombre de cas d'immunisations croisées, entre ce type de tumeur, est extrêmement faible (34). Ce fait nous incite à penser que le nombre de structures néoantigéniques pouvant apparaître sur des tumeurs chimioinduites, parmi des Souris appartenant à la même souche inbred, est probablement très élevé. Néanmoins nous émettons l'hypothèse (raisonnable), qu'il est fini.

Nous émettons également l'hypothèse que l'"ensemble"* de toutes les structures néoantigéniques pouvant être obtenues chez toutes les Souris existantes, se subdivise en "sous-ensembles" dont chacun est plus ou moins compatible, sur le plan immunitaire, avec un génome murin donné. En d'autres termes, nous proposons l'hypothèse de travail suivante : les tumeurs induites chimiquement au sein d'une souche inbred auraient entre elles certains points communs antigéniques (parmi les antigènes spécifiques tumoraux) qui les rapprocheraient entre elles, et pourraient les distinguer de tumeurs induites de la même façon au sein d'une autre souche inbred. Les tumeurs chimiques originaires de la même souche inbred pourraient, en somme, se comparer aux membres d'une famille (très nombreuse) : tout en ayant chacun leur propre visage, ceux-ci possèdent des traits communs qui les distinguent des membres d'une autre famille. On peut d'ailleurs continuer la comparaison en considérant qu'il existe des cas de ressemblance entre individus appartenant à deux familles différentes et, inversement, de membres d'une famille porteurs d'une personnalité contrastant avec celle

* Nous donnons ici au mot "ensemble" une signification mathématique, de même qu'au mot "sous ensemble", qui constitue une subdivision de





Génomes des Souris	Prétraitement des receveurs*	Taux de prise (pourcentage de prise)	Temps moyen de survie en jours (écart-type)
Swiss	aucun	44/54 (81,4 %)	56,9 (14,1)
	tumeurs TP4 + TP10 irradiées	52/64 (81,2 %)	58,1 (20,9)
Hybrides F ₁ (Swiss x C3H)	aucun	42/85 (49,4 %)	72,7 (22,4)
	tumeurs TP4 + TP10 irradiées	1/58 (1,7 %)	80
	tissus normaux de Swiss (rate et muscle)	44/80*** (55 %)	72,7*** (29,1)

* Chronologie habituelle : 4 semaines et 2 semaines avant le "challenge" de tumeur viable.

** avec des cellules spléniques : 22/46 ; avec des fragments de muscle : 22/34

*** avec des cellules spléniques : 81,5 (26,0) ; avec des fragments de muscle : 63,0 (29,8)

TABEAU 7.II

Transplantabilité de la tumeur TP8 (d'origine Swiss)
chez des Souris syngéniques et hybrides F₁, en fonction de leurs prétraitements

de la majorité des autres membres.

Si, comme nous l'envisageons, les tumeurs chimiques spécifiques de la même souche inbred possèdent en commun certains traits antigéniques, il faut bien avouer que les résultats présentés jusqu'ici dans la littérature tendraient à prouver que cette antigénicité commune est soit indétectable par la méthode de transplantation, soit qu'elle n'existe pas (34). Cependant, il ne faut pas oublier que ces recherches d'immunités croisées ont été effectuées jusqu'ici chez des animaux syngéniques c'est-à-dire chez ceux que nous suspectons d'être "faibles répondeurs". Si l'aptitude génétique à être "répondeur" ou "non répondeur" réside au stade de la reconnaissance de l'antigène*, on peut imaginer aisément que l'hôte syngénique aît des difficultés à reconnaître un motif antigénique commun à plusieurs tumeurs qui lui sont spécifiques. On peut cependant espérer qu'un animal doté d'un génome "fort répondeur" puisse reconnaître une telle immunité croisée. C'est peut être cette situation que nous avons pu produire récemment, en utilisant comme matériel immunisant un mélange des tumeurs TP4 et TP10 irradiées, et en testant l'immunité obtenue contre la tumeur TP8 (374). Comme le montre nettement le tableau 7-II, l'immunité croisée existant entre le mélange TP4 - TP10 d'une part, et TP8 d'autre part, est tout à fait indétectable chez les animaux Swiss dont ces trois tumeurs sont originaires. Elle est cependant extrêmement nette chez les hybrides F_1 (Swiss x C3H), chez qui les trois tumeurs présentent un effet hybride. Ce fait milite en faveur de ce qui a été exposé précédemment. Cependant il pourrait n'être qu'un cas particulier découvert par chance : c'est pourquoi il nous faut tester d'autres systèmes hôte-tumeur pour voir si on le retrouve de manière fréquente.**

Il est d'autres faits que l'on peut être tenté d'inscrire en faveur d'une certaine communauté antigénique pouvant exister entre antigènes spécifiques de tumeurs chimiques : ce sont les cas de prophylaxie contre

* Et ceci pourrait bien être le cas (22) (298)

** Notamment, la présence éventuelle d'un virus "passager" commun à ces tumeurs devra être considérée avec attention.



la cancérisation chimique, par le prétraitement d'animaux au moyen de certaines préparations supposées représenter des structures antigéniques comparables à celles des antigènes tumoraux pouvant apparaître au sein de la même souche (278) (497). Il va sans dire que ce type d'argument est avancé avec toute la réserve nécessaire, car nous estimons que la connaissance actuelle en est encore trop incomplète*.

Ces arguments non définitifs ont pour l'instant le seul mérite de laisser ouverte l'hypothèse de travail avancée au début de ce paragraphe. Dans le paragraphe suivant, nous allons essayer d'analyser deux mécanismes possibles qui pourraient être à l'origine de l'existence de "sous ensembles" d'antigènes tumoraux pourvus de propriétés antigéniques communes ou comparables, ceci en fonction du génome de leurs hôtes.

2) Mécanismes possibles permettant la distinction de "sous ensembles" pourvus de propriétés immunologiques communes, en fonction des génomes de Souris subissant une cancérisation chimique.

Nous entrevoyons deux causes possibles, et d'ailleurs nullement contradictoires, par lesquelles il existerait des "sous ensembles" de spécificités tumorales antigéniques, correspondant à différents génomes murins. La première de ces explications suppose absolument quelconque la structure antigénique apparaissant au moment de la transformation d'une cellule, in vivo, par un carcinogène chimique : le classement en structures "compatibles" et "incompatibles" avec le porteur se ferait donc après l'apparition des néoantigènes, par une action sélective. Ceci est une application directe de la théorie de la "surveillance immunitaire". La seconde explication, au contraire, ne fait appel à aucune idée de sélection, mais admet par contre une relation structurale directe entre la structure antigénique "anormale" qui existe chez les cellules atteintes par le

* La réussite de la prophylaxie antitumorale n'est pas observée dans tous les cas. Des expériences effectuées par nous dernièrement n'ont pu confirmer les résultats de Wilson et al (497). Citons aussi les échecs de Klein et al dans la prophylaxie de la cancérisation chimique, au moyen de tumeurs syngéniques irradiées (238).



carcinogène, et celle des cellules "normales" présentes chez les organismes porteurs du même génome que l'animal cancérisé. Ces deux théories pourraient recouvrir deux aspects complémentaires d'un même phénomène. Néanmoins, pour plus de clarté, nous allons les discuter séparément.

a) Action de la "surveillance immunitaire"

L'idée de base est la suivante : l'exposition d'un organisme à un carcinogène transforme un certain nombre de ses cellules. Cette transformation fait apparaître des antigènes de transplantation anormaux ("néoantigènes") à la surface des cellules atteintes. L'organisme élimine ces dernières par une réaction immunitaire. De cette façon il se garanti, de façon continue, contre l'envahissement par une maladie maligne. Les cas où un cancer se développe, et fini par tuer son hôte, correspondraient aux cas où ce mécanisme de surveillance a été mis en défaut. Il est logique de penser que la ou les cellule(s) capable(s) d'échapper à une telle réaction immunitaire, pour donner plus tard naissance à une tumeur, seront des cellules transformées dont l'antigénicité est "faible". En conséquence, les tumeurs qui se développeront seront donc, par la conséquence de la sélection immunitaire, des populations de cellules "faiblement" antigéniques, tout au moins pour leur hôte. En faisant encore une fois appel au modèle "répondeur" - "non répondeur" du tableau 7.1, il paraît clair que le résultat de la sélection immunitaire d'antigènes tumoraux "faibles" se fera vers des "sous-ensembles" différents d'un génome à un autre.

Ce qui caractérisera le point commun de toutes les tumeurs apparaissant au sein d'une souche inbred donnée sera donc le fait d'avoir pu échapper au même type de sélection immunitaire, exercée par un animal de génome donné.

Il est à remarquer que ceci n'implique pas forcément l'existence de réactions immunitaires croisées entre toutes les tumeurs appartenant à ce "sous ensemble".

Cette hypothèse est assez séduisante, mais il existe un certain nombre de faits qui en limitent sa portée.

Tout d'abord la notion même de "surveillance immunitaire" est attaquable, au moins quant à son importance relative vis-à-vis d'autres mécanismes . Logiquement, on devrait pouvoir, en exerçant artificiellement une immunodépression sur un groupe de sujets, augmenter le nombre d'apparitions de tumeurs, et permettre d'autre part le développement de tumeurs dotées d'antigènes spécifiques plus fortement antigéniques, puisque non sélectionnés. Ces deux faits ont été observés dans certains cas (24) (221) (412) (471a), mais il est d'autres cas où ils n'ont pu l'être (24) (221) (479). De plus, on devrait s'attendre à ce que des cellules transformées en l'absence de toute surveillance immunitaire (c'est-à-dire en l'absence d'un mécanisme d'élimination des cellules les plus antigéniques) aboutisse à l'apparition de tumeurs très fortement antigéniques. Des résultats récents montrent qu'il n'en est rien (33) (375 a). Ceci montre que si la surveillance immunitaire peut s'exercer dans certains cas, elle n'est sans doute qu'un mécanisme régulateur parmi d'autres, et qu'il ne faut pas en exagérer l'importance.

On pourrait supposer que la surveillance immunitaire, quand elle s'exerce, élimine toujours définitivement certains antigènes tumoraux incompatibles avec le génome. Cependant cette notion est démentie par un résultat de Huemer, décrit schématiquement dans ce qui suit : à partir d'une lignée tumorale spécifique d'une souche A^* , et manifestant l'effet hybride chez des $F_1 (A \times B)^*$, il a obtenu une adaptation totale de cette tumeur aux mêmes hybrides lors de la deuxième transplantation sur ces hôtes. A partir de cette lignée adaptée aux $F_1 (A \times B)$, il l'a ensuite retransplantée chez d'autres hybrides $F_1 (A \times C)^*$, et à nouveau sur $F_1 (A \times B)$: il a constaté que l'adaptation de la tumeur aux $F_1 (A \times B)$, a disparu après passage sur d'autres animaux. Ceci indique que l'adaptation n'est pas due à l'élimination définitive d'une certaine catégorie de cellules, mais un phénomène transitoire (211). On retrouve ici une notion proche de la "modulation antigénique" citée au début de ce chapitre.

De plus, il est un fait expérimental qui semble également incompatible avec l'application de la "surveillance immunitaire" utilisée dans le

modèle du tableau 7.1 : c'est le cas des variants isoantigéniques*. Lorsqu'une tumeur a été induite chez un hybride F_1 (A x B)** on peut supposer que l'antigène spécifique tumoral qui y est apparu est tel que les génomes A et B sont tous deux de statut "faible répondeur". A partir de cette lignée tumorale primitive, on peut obtenir un "variant" adapté à l'une des souches parentales dont il devient spécifique. Si un tel "variant" est ensuite retransplanté sur un hybride F_1 (A x B), on devrait s'attendre à ce qu'il ne manifeste pas d'hyperreactivité hybride chez ce dernier, puisque ses antigènes tumoraux sont également compatibles avec le génome de l'autre parent. Or, dans de nombreux cas, de tels "variants" parentaux ont manifesté un effet hybride important*** (179). Ces observations s'inscrivent donc en faux contre l'idée de sélection, dans le sens d'une élimination définitive, de certaines catégories d'antigènes tumoraux.

b) Existence possible d'interactions directes entre les structures antigéniques spécifiques tumorales, et le milieu où se trouvent ces antigènes anormaux.

On peut être tenté de se tourner vers une seconde hypothèse, selon laquelle les antigènes spécifiques des tumeurs chimiques sont une entité complexe. L'expression de ces derniers ne serait pas autonome, mais résulterait d'interactions diverses avec le "milieu" : avec la structure des antigènes de transplantation normaux qui se trouvent soit sur la cellule tumorale elle-même, soit sur les cellules normales qui sont dans son voisinage, ou encore avec des anticorps présents chez le porte-greffe.

On connaît des influences exercées soit par la présence des cellules du porte-greffe, soit par la présence d'anticorps autour de la cellule tumorale : il s'agit de la "modulation" de l'antigène TL (59a), ainsi que des adaptations obtenues en transplantant des cellules tumorales d'origine parentale sur certains hybrides F_1 (180) (210) (211).

* Evoqués chapitre 1, sous -chapitre F, paragraphe 2ai

** Notation arbitraire

*** Rappelons que ces effets hybrides ont été interprétés par le mécanisme non immunitaire d'inhibition allogénique.



A	B	C	D
B	C	D	A
C	D	A	B
D	A	B	C

A		D
B		A
C		B
D		C

A	B	C
D		A
B	C	D

Figure 7.1. représentation schématique de l'arrangement "normal" (chez la cellule non-tumorale), et de certains dérangements spatiaux des mêmes éléments, qu'on pourrait rencontrer chez certaines cellules tumorales. Schéma proposé récemment par Haywood et Mc Khann (171).

Partie supérieure : structure normale

Partie inférieure : deux exemples de structures anormales

Nous avons vu que les échecs dans nos tentatives d'adaptation rapide de tumeurs parentales nous ont conduits à considérer cette influence comme indétectable dans nos systèmes.

Mais il est un autre type de "milieu" dont l'influence sur l'antigénicité tumorale nous paraît pouvoir être d'une importance capitale sur cette dernière : c'est la structure antigénique normale de la cellule tumorale.

D'après cette notion, l'antigénicité tumorale ne serait pas une structure quelconque (comme c'était le cas dans l'hypothèse du paragraphe a de ce sous-chapitre), mais dériverait directement de celle des antigènes de transplantation normaux qui existaient avant la cancérisation, et qui persistent encore d'ailleurs après cette dernière. Dans ce cas, la structure antigénique tumorale proviendrait d'un dérangement des antigènes normaux dans leur répartition spatiale.

On peut, comme le proposent Haywood et Mc Khann (171), considérer la surface antigénique d'une cellule normale comme résultant d'un arrangement spatial défini de certains motifs antigéniques, formant une "mosaïque" ayant une disposition spatiale rigide. A la suite de perturbations, dues à l'état néoplasique, dans les mécanismes régulateurs qui définissent cette mosaïque, on peut avoir un réarrangement des mêmes motifs dans un désordre tel qu'ils aboutiront à un nouvel antigène, "anormal" cette fois. Cette vue est schématisée dans la figure 7-1, empruntée à ces auteurs. Dans cette hypothèse, les antigènes tumoraux dériveraient donc directement des antigènes normaux. Burnet a émis l'hypothèse selon laquelle toute cellule normale d'un organisme peut subir des mutations* diverses, aboutissant à de nouvelles structures antigéniques dont le spectre est assez étendu (66a). Il semble logique de penser que, comme de tels mutants se produisent d'après une structure normale définie, le spectre des antigènes "anormaux" possibles peut sans doute représenter un "sous ensemble" dépendant de cette structure.

Quelles sont les données expérimentales actuelles en faveur d'une telle dépendance génomique des antigènes tumoraux ?

* dont la fréquence augmente avec l'exposition à un carcinogène.

Le fait que la structure des antigènes "anormaux" d'une cellule cancéreuse dépende directement de celle des antigènes "normaux" est suggérée par les deux constatations suivantes :

Tout d'abord, il a été montré que plus une tumeur induite chimiquement possède une antigénicité tumorale "forte", moins ses cellules contiennent sur leur surface des spécificités H2 normales (171). Tout se passe comme si l'enrichissement en antigènes tumoraux se faisait au détriment des antigènes codés par H2. Ceci est donc compatible (sans constituer une preuve) avec la notion que les premiers proviennent des seconds.

De plus, il a été constaté que seuls les antigènes de transplantation normaux "forts" (contrôlés par H2) sont pourvus d'une grande résistance à l'exposition aux rayonnements ionisants. Les antigènes de transplantation normaux, mais "faibles", sont au contraire très radiosensibles (303). Les antigènes spécifiques tumoraux, dont le potentiel immunogène est "faible" comparé à celui des antigènes H2, présentent cependant une radiorésistance comparable à ces derniers. Cette propriété de radiorésistance les distingue donc à la fois des antigènes normaux "faible" et de ceux des antigènes tumoraux codés par un virus. Ceci pose le problème de leur signification biologique (258), et il paraît tentant de supposer qu'il existe une relation étroite entre les antigènes tumoraux induits chimiquement et les antigènes normaux H2 dépendants. Sans en être une preuve absolue, les faits expérimentaux connus actuellement suggèrent donc une telle relation.

c) Essai de synthèse des deux hypothèses précédentes

On peut donc supposer que très souvent l'exposition à un carcinogène chimique, in vivo, de cellules normales, entraîne l'apparition de nouveaux antigènes dont la structure s'éloigne plus ou moins de celle des antigènes normaux du sujet cancérisé. Ceci est conforme à l'hypothèse b. Une fois apparus, on peut supposer que ces antigènes plus ou moins aberrants sont sélectionnés, tout au moins dans certains cas, dans le sens de l'élimination des structures les plus antigéniques vis-à-vis du génome du porteur. C'est à ce niveau que pourrait agir le mécanisme de sélection évoqué dans l'hypothèse a. Il en résulterait que la cancérisation chimique d'animaux de génome donné pourrait aboutir à un spectre étendu mais limité d'antigènes tumoraux possibles, constituant un "sous ensemble" représentant les antigènes pour lesquels l'animal porteur est pourvu du statut "faible répondeur". Il n'est pas nécessaire de considérer que ces antigènes tumoraux, appartenant au même "sous ensemble", doivent toujours donner entre

Ce modèle trop simple ne représenterait qu'une tendance, puisque les fluctuations antigéniques peuvent être sans doute assez étendues, et que les mécanismes de surveillance sont loin d'avoir une efficacité parfaite. Il constitue cependant une explication satisfaisante des effets hybrides observés dans notre travail et peut guider des recherches où est mis en cause la carcinogénèse chimique. Une meilleure connaissance de ces "familles" de structures pourrait faire progresser l'immunoprophylaxie contre la carcinogénèse chimique.

D - Autres phénomènes importants

Dans les deux sous-chapitres précédents, nous avons considéré la réaction immunitaire contre les antigènes tumoraux d'un point de vue simple et global. L'antigène spécifique tumoral des tumeurs chimioinduites était considéré comme une entité propre à ce type de transformation néoplasique, et indépendante d'une contamination par un virus non lié à cette transformation. De même, seul le résultat final de la réaction (c'est à dire le fait que le greffon tumoral soit accepté ou refusé), était pris en considération, sans tenir compte du mécanisme exact du rejet.

Il convient maintenant d'envisager l'éventuelle action, dans l'hyperreactivité hybride, de facteurs liés : 1) soit à une contamination du greffon tumoral par des virus ou mycoplasmes, 2) soit à une différence dans le mécanisme immunitaire du rejet, existant entre des Souris de divers génotypes, 3) soit encore à une composante non immunitaire dans les phénomènes de rejet observés.

1) Nature exacte de l'antigène contre lequel se manifeste l'hyperreactivité hybride

Nous avons le choix entre deux possibilités : ou bien il s'agit d'un antigène de transplantation propre aux cellules transformées, ou bien il s'agit de celui d'un virus "passager" de la tumeur, qui vient s'ajouter au précédent.

Dans ce qui a été discuté, nous n'avons considéré que le premier cas, qui offre d'ailleurs lui même plusieurs possibilités. Il se pourrait cependant qu'un antigène viral soit responsable de l'hyperreactivité hybride, en augmentant l'expression de l'antigène tumoral indépendant du virus : on sait, dans le cas de la "résistance hybride" de Cudkowicz, le rôle que peut jouer la contamination du greffon par le virus de Friend, sur l'expression de la réaction contre les antigènes de transplantation "parentaux" (419).

Il se pourrait également que seul l'antigène du virus "passager"

tion (appelée parfois "hétérogénéisation") sur certaines réactions antitumorales (461). Si tel est le cas, on aurait ainsi une autre explication des réactions croisées observées chez des hybrides (tableau 7.II). Il y a de toutes façons une influence du génome sur ce phénomène, puisqu'il ne s'observe que chez certains hybrides et pas chez d'autres (résultat d'expériences en cours), et qu'il ne s'observe pas dans la souche d'origine.

Nous ne croyons pas trop à l'explication de l'effet hybride par la présence d'un virus passager, pour les raisons suivantes : i) le fait que l'effet hybride s'exprime avec des intensités différentes chez des tumeurs originaires de la même souche (figure 3.5). ii) la radiorésistance des antigènes tumoraux immunisants, qui semble être l'apanage des antigènes indépendants d'un virus (258). iii) le fait de n'avoir pas trouvé de particules virales dans les tumeurs chimioinduites étudiées^{*}.

Aucune de ces objections n'est cependant décisive, et cette possibilité devra être envisagée dans l'avenir.

2) Complexité de la réaction immunitaire du rejet.

On a vu (chapitre 1, sous-chapitre F, paragraphe b) que la réaction immunitaire de rejet peut être à composantes cellulaire et humorale. Le fait que certains anticorps soient "facilitants" peut faire dépendre le destin d'un greffon tumoral de la présence ou de l'absence de tels anticorps. La notion de "facteur bloquant", introduite par Hellström, est une brillante illustration de l'importance de ce phénomène (174a).

Il se pourrait donc que l'hyperréactivité hybride provienne simplement du fait que les hybrides synthétisent beaucoup moins de "facteur bloquant", que ne le font les animaux syngéniques. Hasek et al. ont constaté des différences d'une souche à l'autre, dans la quantité d'anticorps "facilitants" qui apparaissent lors d'une immunisation avec des tumeurs chimioinduites (166).

Dans un autre ordre d'idée, il ne faut pas oublier que l'immunité dite cellulaire passe par la synthèse de facteurs solubles (différents des

* Professeur Grignon, Laboratoire de Microscopie Electronique.

anticorps), dont certains se révèlent cytotoxiques (208). Il est peut être trop tôt pour retenir une explication de l'hyperréactivité hybride fondée sur des différences entre hybride et parent à ce niveau, mais il ne faut pas écarter une telle possibilité.

3) Possibilité d'une action de nature "non immunitaire".

Il est des faits curieux, observés depuis quelque temps, à l'occasion d'études portant sur l'immunité cellulaire, et qui semblent s'opposer aux notions habituelles de l'immunogénétique. Il convient d'envisager leur action éventuelle dans les effets hybrides.

Le premier de ces faits est l'"inhibition allogénique", déjà discutée (chapitre 2, sous-chapitre C). Selon Hellström, les antigènes allogéniques portés par l'hybride, et entrant en contact avec le greffon parental, détruiraient ce dernier par un mécanisme non immunitaire. Nous ne pensons pas, pour notre part, que ce mécanisme permette d'expliquer à lui seul tous les effets hybrides, et surtout pas ceux que nous avons observés, puisque nous avons démontré leur nature immunitaire. Nous avons vu que la notion d'inhibition allogénique a surtout été démontrée in vitro. Le seul argument convaincant, concernant son action in vivo, est fourni par le comportement d'hybrides F_1 thymectomisés et irradiés, vis-à-vis d'un greffon parental (268) (329). Bien que les auteurs ne précisent pas le destin final du greffon, ils observent une nette inhibition de son développement chez l'hybride par rapport au parent, dans les jours qui suivent la greffe. Il se peut que cette inhibition allogénique permette le développement ultérieur d'une réaction immunitaire accrue, dirigée contre les antigènes tumoraux.

Un autre fait intéressant a été décrit par Huemer (214) et par Wilson (496) : ces auteurs observent, in vitro, que des cellules parentales peuvent stimuler la prolifération de cellules d'hybrides F_1 semi-syngénique. Ce fait, s'il se confirme, ne prouve évidemment pas l'établissement d'une réaction immunitaire F_1 antiparent (contraire aux lois de la greffe) mais pourrait expliquer l'établissement plus rapide d'une réaction des F_1 contre des antigènes portés par les cellules d'origine parentale.

E - Conclusion

Nous avons envisagé un certain nombre de possibilités, sur les causes possibles de l'hyperréactivité hybride contre des antigènes de tumeurs chimioinduites. Quel (s) que soi (en) t le (s) mécanisme (s) élémentaire (s), il paraît évident que les systèmes génétiques ont la plus grande importance. Chez la Souris, l'importance de la région H2 se confirme de plus en plus, dans de nombreuses fonctions biologiques en rapport avec les antigènes de transplantations, la réactivité immunitaire, la susceptibilité à certaines maladies cancéreuses (115), et autoimmunes (477a). Les éventuelles relations d'interdépendance entre le locus H2, et la structure des antigènes anormaux qui apparaissent après transformations par un carcinogène chimique, nous paraissent être un problème-clé de ce type de tumeur, et peut être d'une signification biologique plus générale (66a). Nous sommes cependant limités, actuellement, dans ces études, par des difficultés pratiques (insuffisance de nos connaissances dans l'analyse chimique des antigènes de transplantation).

Dans la discussion, nous n'avons pas évoqué le problème des effets hybrides donnés par les tumeurs mammaires de la C3H, d'étiologie virale. C'est qu'a priori, il s'agit d'un phénomène expliqué : les animaux susceptibles à la greffe tumorale sont "tolérants" de par leur exposition néonatale avec le virus du "facteur lait", contrairement aux hybrides qui présentent l'effet hybride. Il serait cependant souhaitable de définir de quelle nature est la "tolérance" des animaux susceptibles, par opposition avec l'effet hybride.

S'agit-il de la tolérance que propose Burnet, à savoir l'extinction des clones de cellules immunocompétentes (66) (307) "spécialisées" contre l'antigène virio-dépendant, ou bien s'agit-il d'un autre type de tolérance, due par exemple à la présence d'un "facteur bloquant" ou à une autre cause. Ce problème est important, mais nous pensons qu'il peut être résolu dans un avenir assez proche, étant donné les possibilités actuelles.

RESUME ET CONCLUSION

Le chapitre 1 retrace l'historique des lois de la transplantation, en insistant plus particulièrement sur le cas de la Souris et sur les gènes, particuliers à cette espèce, qui gouvernent les acceptations de greffes.

Ces études ont abouti à l'énoncé des lois de l'immuno-génétique.

La première de ces lois indique qu'une greffe effectuée d'un donneur sur lui-même (autogreffe) ou sur un receveur appartenant à la même souche inbred que le donneur (greffe syngénique), est toujours acceptée.

La seconde loi établit qu'une greffe effectuée sur un receveur appartenant à une souche inbred différente de celle du donneur (greffe allogénique) est rejetée.

La troisième loi précise qu'un greffon donné par un animal appartenant à une souche inbred, transplanté sur un hybride F_1 dont l'un des parents appartient à la même souche inbred que le donneur (greffe semi-syngénique) est acceptée au même titre qu'une greffe syngénique.

Ces "lois" reposent sur le fait que les gènes qui permettent l'acceptation d'un greffon s'expriment sans dominance d'un allèle sur un autre. La présence d'un seul allèle, chez un hétérozygote, est suffisante pour obtenir l'acceptation de la greffe, quel que soit l'allèle occupant l'autre locus. C'est pourquoi on dit que ces gènes s'expriment de façon "codominante". Un rejet n'est observé que quand le receveur est totalement dépourvu du même allèle que le donneur.

Cependant, au moment où ces lois étaient énoncées par G. Snell, en 1953, on leur connaissait déjà des exceptions.

En particulier, on savait fort bien que certains greffons peuvent se développer chez des individus réputés résistants à la greffe. On a appris par la suite que les causes par lesquelles la seconde "loi" est transgressée, peuvent être diverses.

Le chapitre 2 est consacré à la revue de phénomènes associés aux exceptions à la troisième loi.

Si on peut concevoir qu'un mécanisme de rejet peut ne pas fonctionner convenablement et aboutir à une acceptation d'un greffon théoriquement "interdit" à son receveur, il paraît plus difficile d'admettre que certaines transplantations "permises" par la génétique et effectuées dans des conditions chirurgicales et zootechniques correctes, ne soient pas toujours acceptées. On a pourtant observé, dès 1960, que des greffes de tissu parental sur des hybrides F_1 semi-syngéniques sont parfois acceptées moins facilement que des greffes syngéniques.

Nous pensons que le terme d'"effet hybride", introduit par Snell et Stevens, décrit parfaitement cette exception. Ces "effets hybrides" ne peuvent s'expliquer que par des concepts qui étaient ignorés lors de l'énoncé des lois de Snell. L'étude systématique de plusieurs "effets hybrides" a commencé vers 1964, et ce travail a été effectué en même temps par trois équipes indépendantes : celle de Cudkowicz, celle de Hellström, et nous-mêmes.

De ces études, il s'est avéré que les "effets hybrides", malgré leur similitude apparente, peuvent avoir des causes diverses, traduisant l'existence de mécanismes radicalement différents.

Dans certains cas, il s'agit d'une exception au sens strict à la règle de codominance des gènes qui permettent l'acceptation d'un greffon. Cudkowicz a en effet découvert, au niveau des cellules de la moëlle osseuse de la Souris (ainsi que des cellules qui en dérivent), l'existence d'un gène, appelé Hh1, qui est récessif : ce gène détermine un antigène de transplantation. En conséquence, un hybride F_1 hétérozygote au niveau de ce gène ne pourra pas, pour des raisons purement génétiques, accepter un greffon de moëlle osseuse provenant du donneur parental. D'où l'observation d'un cas d'effet hybride bien précis, qui est désigné par le terme de résistance hybride.

Dans d'autres cas, des effets hybrides ont été expliqués par un mécanisme radicalement différent, qui ne repose pas sur une réaction immunitaire. Hellström, qui constatait que des tumeurs d'origines parentales se trouvent rejetées par des hybrides F_1 , a observé que certains de ces rejets ne présentent aucune des caractéristiques propres aux rejets de nature immunitaire. Il a conclu que dans ces cas là, le greffon parental ne pouvait être rejeté que par un mécanisme non immunitaire. Ce nouveau mécanisme résulterait de la destruction des cellules greffées, par le contact intime avec les cellules de l'hybride F_1 , qui contiennent des antigènes de transplantation étrangers au greffon. Ce nouveau concept théorique a reçu le nom d'inhibition allogénique et aurait un caractère général. Il peut s'énoncer de la façon suivante : tout contact d'une cellule vivante, tumorale ou non, avec des antigènes de transplantation étrangers, peut tuer immédiatement cette dernière. Cette affirmation a été confirmée par de nombreuses expériences où des cellules vivantes ont été détruites à la suite d'une exposition, in vitro, à des cellules porteuses d'antigènes étrangers. Il s'agirait en somme d'un mécanisme fondamental de destruction cellulaire, pouvant entraîner, in vivo, la destruction de greffons. En raison de sa nouveauté et de son importance théorique, nous avons discuté en détail cette notion.

Enfin, de notre côté, nous avons étudié d'autres effets hybrides, qui semblent différer à la fois de l'inhibition allogénique (puisqu'ils présentent toutes les caractéristiques d'une réaction immunitaire) et de la résistance hybride (puisqu'ils sont observés avec des cellules d'origine étrangère à la moëlle osseuse). Nous avons établi qu'ils étaient dus à une réaction immunitaire dirigée exclusivement contre les antigènes spécifiques tumoraux (absents des cellules saines). Une telle réaction existe aussi bien chez les animaux de souches pures que chez des hybrides F_1 , mais il est des cas où elle s'exprime plus intensément chez ces derniers. Nous avons baptisé cette notion hyperréactivité hybride.

En raison des causes diverses auxquelles peut être du un effet hybride, nous insistons beaucoup sur la nécessité d'utiliser un vocabulaire précis, lorsqu'on fait référence à ce phénomène.

Dans le chapitre 3, nous décrivons l'effet hybride observé par nous. Il peut être obtenu avec des tumeurs de types divers, originaires de plusieurs souches inbred. Cependant, sa condition de mise en évidence, ainsi que l'intensité avec laquelle il s'exprime lorsqu'il existe, sont conditionnés à la fois par l'individualité de la tumeur et par la constitution génétique de l'hybride F_1 utilisé. L'augmentation du nombre de cellules tumorales greffées supprime cet effet hybride.

Dans le chapitre 4, nous donnons un certain nombre de preuves de la nature immunitaire de l'effet hybride que nous observons : ce dernier est en effet supprimé à la suite de l'immunodépression, ou encore de l'établissement d'un état de tolérance immunitaire. Il est sensible à l'action d'un adjuvant de l'immunité, ainsi qu'à un renforcement spécifique du statut immunitaire des hybrides. Le rôle joué par les cellules immunocompétentes de l'hybride a été mis en évidence.

Dans le chapitre 5, nous nous sommes attaché à montrer que la réaction immunitaire responsable de l'effet hybride est dirigée exclusivement contre des antigènes de transplantation propres aux tumeurs, et absents des cellules saines. Le traitement des hybrides F_1 avec des tissus parentaux sains ne renforce pas la résistance antitumorale de ces derniers, contrairement à ce qu'on observe quand on les immunise avec des tissus parentaux néoplasiques. De plus, il est connu que le pouvoir immunogène spécifiquement tumoral présente des degrés d'intensité différents, d'une tumeur à une autre. Nous avons pu montrer que l'intensité de l'effet hybride obtenu dans le cas d'une tumeur est proportionnel à celle du pouvoir immunogène de cette dernière. D'autre part, on sait que de nombreuses tumeurs peuvent subir, au cours d'un certain nombre de transplantations, des diminutions dans le pouvoir immunogène de leur antigènes spécifiques. Nous avons observé ce phénomène dans le cas d'un sarcome, et constaté qu'il s'accompagne d'une diminution tout à fait parallèle de l'intensité de l'effet hybride. Toutes ces observations sont donc en faveur de la spécificité antitumorale de la réaction immunitaire responsable des effets hybrides observés ici.

Dans le chapitre 6, nous avons mis en évidence une différence d'ordre quantitatif entre des hybrides F_1 et des animaux consanguins, au niveau de la réactivité immunitaire contre des antigènes spécifiques tumoraux.

Cette différence concerne la réaction "primaire", mesurée en transplantant des nombres connus de cellules tumorales sur des organismes sains d'une part, et immunodéprimés d'autre part. Ainsi, un greffon de taille suffisante pour vaincre la résistance d'animaux syngéniques (et aboutir ainsi à une totale acceptation de la part de ces derniers), peut s'avérer insuffisant pour vaincre la résistance d'hybrides F_1 (d'où il pourra résulter un certain pourcentage de greffes rejetées).

La différence de réactivité antitumorale, qui existe entre les deux types d'animaux, se traduit également au niveau de la réaction immunitaire "secondaire". Celle-ci se mesure par le comportement, vis-à-vis d'une greffe de tumeur viable, observé à la suite d'une ou de plusieurs immunisations avec de la tumeur inactivée. Dans de nombreux cas, des hybrides présentent une forte augmentation de leur résistance antitumorale à la suite des immunisations, alors que des animaux consanguins ne réagissent pas, dans les mêmes conditions expérimentales.

La différence de réactivité immunitaire, tant "primaire" que "secondaire", a été également mise en évidence au niveau de l'activité des cellules immunocompétentes des animaux consanguins et des hybrides F_1 . Le terme d'hyperréactivité hybride a été introduit pour la décrire.

Enfin, dans le chapitre 7, nous envisageons et discutons diverses possibilités pouvant expliquer le phénomène d'hyperréactivité hybride. Nous pensons que cette dernière pourrait résulter de différences d'ordre génétique concernant l'aptitude à réagir contre les antigènes spécifiques tumoraux. Cette hypothèse est étayée par la masse impressionnante de résultats qui ont été publiés, au cours de ces trois dernières années, sur l'importance du génotype dans la réactivité immunitaire contre de nombreux antigènes. Des différences entre animaux inbred et hybrides F_1 ont été souvent observées

Des gènes responsables de la réactivité immunitaire seraient aussi impliqués dans la susceptibilité à certaines maladies virales (leucémies par le virus de Friend, par exemple), ainsi que dans la prédisposition pour l'autoimmunité. Il nous semble que l'étude du génome murin, du point de vue de la réactivité immunitaire, constitue un modèle intéressant pour l'étude des relations générales qui peuvent exister entre cette réactivité immunitaire et la susceptibilité à diverses maladies, y compris la maladie cancéreuse.

ANNEXE I

LEXIQUE DU TRANSPLANTAIS

Allèles : diverses formes possibles d'un même gène.

Allogénique : se dit d'une greffe effectuée sur un individu de la même espèce, présentant une incompatibilité immunogénétique avec le greffon.
Exemples : d'un individu quelconque, à un autre individu quelconque ; d'un individu appartenant à une souche inbred à un receveur appartenant à une autre souche inbred; d'un hybride F₁ à un de ses parents.

Antigène de greffe : entraîne la formation d'anticorps et (ou) l'établissement d'une immunité cellulaire.

Autologue : se dit d'une greffe pratiquée sur l'individu qui a lui même donné le greffon.

Back-cross : croisement d'un hybride F₁ avec un partenaire appartenant à l'une ou l'autre des souches auxquelles appartiennent ses parents.

"Chimère" hématologique : individu dont une partie du système hématopoïétique est originaire d'un autre individu. Peut être syngénique, allogénique ou xénogénique, selon les origines des greffons hématopoïétiques qui lui ont été administrés.

Clone : population de plusieurs cellules, originaires, par mitoses successives, d'une seule cellule "mère".

Crossing-over : entrecroisement de deux chromosomes suivi de l'échange, entre ces chromosomes, de segments homologues.

Codominants : se dit de caractères génétiques différents, qui s'expriment intégralement, sans dominance de l'un sur l'autre chez un individu hétérozygote. (voir dominant et récessif).

Dominant : se dit d'un gène dont l'expression phénotypique se produit chez un hétérozyote aussi bien que chez un homozygote.

Gène : unité chromosomique réputée insécable.

Génome : voir génotype

Génotype : ensemble des gènes d'un individu (par extension : d'une souche inbred).

Greffon : ensemble des tissus greffés.

Groupe de linkage : ensemble de gènes dont la transmission ne se fait pas selon une ségrégation indépendante les uns par rapport aux autres.

Hétérologue : (ancien terme) : voir xénogénique

Hétérozygote : se dit d'un individu dont les gènes apportés par le père et la mère sont des allèles différents. Peut être considéré au niveau d'un seul locus, ou au niveau de tout le génome.

Homologue : (ancien terme) voir allogénique

Homozygote : contraire de hétérozygote : lorsque les gènes apportés par le père et par la mère sont deux exemplaires du même allèle.

Hybride F₁ : individu résultant du croisement de deux individus appartenant chacun à une souche inbred différente.

Hybride F₂ : individu résultant du croisement de deux hybrides F₁ identiques.

Isologue : (ancien terme) voir syngénique.

Lignée pure : synonyme de souche inbred.

Locus : site chromosomique d'un gène donné.

Mutation : transformation brusque d'un allèle en un autre allèle; se transmet à la descendance.

Radiochimère : chimère hématologique obtenue par irradiation d'un receveur suivie de réinjection de tissu hématopoïétique d'un autre individu.

Récessif : se dit d'un gène dont l'expression phénotypique ne se produit qu'à l'état homozygote.

Semi-allogénique : se dit d'un hybride F_1 , par rapport à l'une ou l'autre de ses souches parentales.

Semi-syngénique : synonyme de semi-allogénique

Souche inbred : désigne l'ensemble des animaux descendant d'un même ancêtre, et dont tous les géniteurs (en remontant au moins 20 générations successives) sont constitués par des frères et soeurs. Théoriquement tous ces animaux sont porteurs du même génome. Ce terme a actuellement tendance, dans les textes en langue française, à être remplacé par "lignée pure".

Souches congéniques résistantes : se dit d'une paire, ou d'un groupe de plusieurs souches inbred. Ces diverses souches sont porteuses d'un même génome, à l'exception d'un seul gène, qui gouverne la prise d'une greffe. Une greffe donnée par un animal appartenant à une souche congénique résistante, sur un receveur appartenant à une autre souche congénique résistante du même groupe, sera rejetée comme une greffe allogénique (ceci en dépit d'une identité quasi-totale entre les génomés du donneur et du receveur).

Xénogénique : se dit d'une greffe où le donneur et le receveur appartiennent à des espèces animales différentes.

ANNEXE II

MATÉRIEL ET MÉTHODES

A - Animaux

Toutes les expériences sont effectuées sur des **Souris** appartenant à diverses souches inbred, ou sur des hybrides F_1 formés entre ces souches. La reproduction des **Souris** inbred est toujours assurée en accouplant le frère et la soeur, et les généalogies de tous les géniteurs sont consignées dans des livres de pedigree. Les hybrides F_1 sont toujours désignés en écrivant d'abord le génotype de la mère, et ensuite celui du père. Tous les animaux sont logés dans des locaux climatisés à $21 \pm 2^\circ \text{C}$, et reçoivent une nourriture industrielle uniforme, ainsi que de l'eau à volonté.

Le nombre de **Souris** placées dans la même cage n'est jamais supérieur à 12. Les **Souris** sont vaccinées contre l'ectromélie^{*}. Les C3H/He (en abrégé C3H) et les C57 Br ont été fournies par le Centre de Sélection des Animaux de Laboratoire. Sauf mutations, elles doivent normalement présenter toutes deux l'allèle $H2^k$. Les **Souris** XVII proviennent du Laboratoire Pasteur de l'Institut du Radium^{**}. Elles ne possèdent certainement pas le génotype $H2^a$, $H2^b$, $H2^c$ ou $H2^k$, mais leur typage complet n'est pas terminé. Les Swiss/B (en abrégé Swiss) proviennent d'un élevage du Laboratoire de Physique Médicale de Strasbourg (Professeur Burg). Depuis plus de 15 ans, elles ont été élevées en inbreeding et leur typage au niveau de $H2$ n'est que partiellement connu (voir tableau II - I). Il diffère cependant certainement du type $H2^k$. La pureté de ces souches est contrôlée régulièrement par greffe de peau.

* Institut de la Vaccine, Paris

** Docteur J. F. Duplan, que nous remercions.

Antigènes																							
2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	13	14	16	17	19	22	25	27	28	29	30	31	32	33
-	✖	+	-	✖	-	✖	-	-	✖	-	✖	✖	-	✖	✖	✖	-?	✖	✖	-	✖	✖	-

- + positif
- négatif
- ? douteux
- ✖ non testé

TABEAU II-1

Typage d'histocompatibilité H2 de la souche Swiss/B

par le Docteur Y. Chouroulinkov, Institut de Recherche sur le Cancer 94 - Villejuif

Désignation de la tumeur	Souche d'origine (sexe)	Carcinogène employé
C B 1	C 3 H (femelle)	Méthylcholanthrène
T P 7	C 3 H (mâle)	Méthylcholanthrène
T P 4	Swiss (mâle)	Dibenzopyrène
T P 8	Swiss (femelle)	Méthylcholanthène
T P 10	Swiss (mâle)	Dibenzanthracène
L O 2	C 57 Br (mâle)	Méthylcholanthrène

TABLEAU II-II

Origine des tumeurs chimioinduites utilisées

B - Tumeurs

Les tumeurs sont retransplantées périodiquement sur des receveurs syngéniques, avant d'avoir subi une ulcération. Elles sont numérotées et entretenues dans une "banque".

Deux sortes de tumeurs ont été utilisées

1) Tumeurs induites par carcinogène chimique

Celles-ci ont été induites par une injection unique de carcinogène véhiculé par de l'huile végétale. La solution huileuse de carcinogène est obtenue de la façon suivante : 1,2 à 1,8 g de carcinogène cristallisé sont dissouts dans 100 ml de CCL₄. On ajoute 100 ml d'huile végétale et on place sous vide (avec agitation magnétique) jusqu'à évaporation totale du CC1₄. Il reste ainsi une solution huileuse de carcinogène. Une injection de 0,1 à 0,5 ml de cette solution est pratiquée dans le muscle de la cuisse. Plusieurs carcinogènes ont été employés, pour Cancériser des Souris des deux sexes, de diverses souches (tableau II-II). Les tumeurs apparaissent au bout de 5 à 11 mois après l'injection, et se présentent généralement comme des rhabdomyosarcomes*.

2) Tumeurs mammaires spontanées de la C3H

Elles sont apparues chez des femelles âgées et ont été sélectionnées pour leur relative rapidité de croissance : la plupart des femelles C3H de notre élevage font des tumeurs spontanées, mais l'expérience a montré qu'elles ont très souvent une vitesse de croissance très lente, qui les rend difficilement utilisables dans le cadre de nos études. Les deux tumeurs mammaires utilisées ici s'appellent TM3 et TM4.

C - Techniques de prélèvements et de transplantation

Deux techniques sont utilisées pour transplanter les tumeurs. Le site d'injection est médiodorsal en sous-cutanée, la peau a été épilée au site d'injection et passée à l'alcool.

* Nous remercions le Professeur Rauber pour l'histologie de ces tumeurs.

1) Technique du fragment

La tumeur est excisée aseptiquement. Des morceaux sont choisis dans la partie périphérique de la tumeur, et découpés en fragments assez gros avec de fins ciseaux. Ces fragments sont placés entre des lames de rasoirs neuves maintenues parallèles entre elles, et distantes de 1 mm. Les tranches de tumeurs obtenues, épaisses de 1 mm, sont passées à nouveau sur les lames de rasoir, donnant des fragments tumoraux, de forme allongée, de 1 mm^2 de section. Ces morceaux sont à leur tour passés sur le même dispositif, et on obtient finalement des cubes tumoraux de 1 mm^3 .

Les fragments sont maintenus humides dans une boîte de Petri contenant du sérum physiologique. Chaque fragment est introduit dans un gros trocart (60/20), puis est injecté avec 0,5 ml de sérum physiologique, dans un trou pratiqué d'avance avec un autre trocart de même taille, muni de son mandrin à l'extrémité pointue. Le trou est aussitôt refermé avec une agrafe qui sera retirée 2 à 3 jours après. De très nombreuses greffes ont été faites par cette technique, qui peut être qualifiée de semi-quantitative.

2) Technique de dispersion cellulaire

Pour injecter un nombre connu de cellules tumorales viables, il faut dissocier soigneusement les cellules de la tumeur solide afin d'en obtenir une dispersion dans un liquide physiologique. Ensuite, il faut mesurer le pourcentage de cellules vivantes, d'où on déduit le nombre de cellules viables injectées à l'animal, connaissant le volume et la dilution de la suspension initiale. Le milieu biologique utilisé ("milieu de Hanks") a la composition suivante, en grammes/litre : NaCl 7,4 ; K Cl 0,2 ; H Na₂ PO₄, H₂O 0,75 ; H₂ K PO₄, 0,05 ; CaCl₂, 6 H₂O, 0,05 ; glucose 1 ; rouge phénol 0,02.

Il est préparé toutes les semaines et conservé à 4 ° c.

Des fragments non nécrotiques de tumeur sont introduits dans un tuyau de matière plastique* souple de 80 cm de long et 1 cm de diamètre, en même temps que de la solution de Hanks et 600 unités/ml de trypsine (Choay). Les deux extrémités du tuyau sont jointes par un tube de verre,

* "Versilic": ce matériel peut être stérilisé à l'étuve sèche, en même temps

et on obtient un anneau tubulaire, presque entièrement rempli de liquide. Cet anneau est placé dans une pompe à galets qui compresse légèrement le tuyau. La rotation de la pompe entraîne une circulation du liquide à l'intérieur de l'anneau, et un malaxage doux des gros fragments de tumeur qui s'y trouvent. Après 10-15 minutes de ce traitement, à température de la pièce, la suspension de cellules tumorales est recueillie. Les gros fragments qui restent sont éliminés par filtration sur 8 épaisseurs de gaze. Le filtrat est centrifugé 2 fois à vitesse lente (10 minutes et 8 minutes à 1 400 t/min) et resuspendu dans de la solution de Hanks froide : ceci aussi bien pour éliminer la trypsine que les débris cellulaires légers. Le culot de cellules est resuspendu dans de la solution de Hanks pour obtenir la concentration cellulaire désirée.

Au cours de ces manipulations, les cellules et la solution de Hanks sont toujours dans la glace, sauf au moment du malaxage dans la pompe et des centrifugations. Une partie de la suspension obtenue est alors prélevée pour connaître le nombre de cellules tumorales viables contenues dans 1 ml. Cette mesure est faite dans un hématimètre de Thomà après avoir ajouté du bleu trypan (concentration finale 0,05 %). Les cellules qui n'ont pas subi la coloration après 5 minutes d'exposition sont considérées comme vivantes : le pourcentage de viabilité varie de 80 % à 95 %. L'injection se fait au moyen d'une seringue après dilution convenable. L'inoculum varie de 0,5 à 1 ml par Souris.

3) Prélèvement de cellules spléniques

La rate est excisée avec des instruments stériles, et pressée doucement avec un piston de seringue sur un fin tamis métallique placé dans une boîte de Petri contenant du milieu de Hanks glacé.

Après une légère agitation, les cellules spléniques sont comptées à l'hématimètre puis ajustées à la concentration désirée.

4) Prélèvement de cellules médullaires

Les fémurs des Souris sont excisés et sectionnés aux deux extrémités. A l'aide d'une seringue, on lave le canal médullaire avec de la solution de Hanks froide. On recueille la suspension de cellules dans une boîte de Petri refroidie.

5) Prélèvement de cellules péritonéales

Une injection de 0,5 ml de solution de Hanks est effectuée dans le péritoine de la Souris vivante. Cinq minute après, on injecte 3 ml de Hanks dans le péritoine, on tue la Souris. On pratique une boutonnière dans la peau péritonéale (préalablement dénudée) et on recueille la suspension cellulaire par cette boutonnière dans une boîte de Petri refroidie. Les cellules péritonéales sont souvent mélangées aussitôt avec les cellules spléniques et comptées en même temps. La viabilité des cellules spléniques (ou du mélange cellules spléniques + péritonéales) aussi bien que celle des cellules médullaires est supérieure à 90 %.

D - Irradiations

Deux appareils de radiothérapie* ont été successivement utilisés pour l'irradiation X. Les conditions d'irradiation ont été quelque peu changées par l'utilisation de l'ancien et du nouveau générateur : tension de 170 à 200 kV, intensité de 12 à 20 mA, filtration de 5 mm d'Aluminium.

La dosimétrie a été effectuée avec une chambre d'ionisation de type Hammer** et contrôlée périodiquement au moyen d'un dosimètre de type "chambre dé"***.

1) Immunodépression

Les Souris destinées à recevoir des doses subléthales d'irradiation corporelle (350 à 550 r) sont placées sous le générateur par groupes de 10. Elles sont contenues dans une boîte en matière plastique comprenant deux rangées parallèles de 5 compartiments individuels, disposées de part et d'autre d'un compartiment central destiné à recevoir le dosimètre. Les Souris sont maintenues immobiles par un fin couvercle recouvrant toute la boîte, qui est placée à environ 55 cm du focus du générateur. Le champ d'irradiation excède de 2 cm la surface de la boîte, et le débit enregistré est de 20 à 25 r/minute.

* Compagnie Générale de Radiologie
** Electra, Saint-Louis, Haut-Rhin
*** Siemens

2) Irradiation à forte dose

L'objet à irradier est de petite dimension (par exemple une seule tumeur). Il est placé le plus près possible de la source de rayons X. Le dosimètre est placé en position symétrique de l'objet, par rapport au centre du champ d'irradiation. Le débit est de 60-80 r/mn.

E - Immunisations antitumorales

Les Souris immunisées contre des tumeurs reçoivent deux injections de matériel tumoral inactivé, espacés de deux semaines. L'effet de l'immunisation est testé par une injection de tumeur viable ("le challenge") effectuée deux semaines après la seconde immunisation. Le matériel tumoral inactivé consiste en un fragment (1 mm^3) de tumeur irradiée à 7 000 r ou 8 000 r, sur un porteur qui est bien entendu sacrifié aussitôt. De cette façon, le fragment irradié ne donne jamais naissance à une tumeur chez les animaux qui le reçoivent (371). Cette méthode d'immunisation ressemble beaucoup à celle décrite par Révész (408) (409).

F - "Neutralisation"

Le principe de ces expériences est le suivant : une suspension de cellules tumorales viables est incubée in vitro avec un agent susceptible de détruire un certain pourcentage de cellules. Le groupe témoin consiste à incuber le même nombre de cellules tumorales provenant de la même préparation, dans les mêmes conditions, mais en l'absence de l'agent supposé cytotoxique. Après ce traitement in vitro, des parties aliquotes de chaque groupe d'incubation sont injectées, en sous-cutanée, à des Souris syngéniques avec la tumeur (irradiées la veille à 500 r pour accélérer la croissance tumorale) : on réalise en quelque sorte une "culture in vivo" des cellules tumorales incubées.

On compare la croissance des tumeurs ainsi transplantées provenant du groupe expérimental (incubation avec l'agent cytotoxique) avec celles qui proviennent du groupe témoin (237) (243).

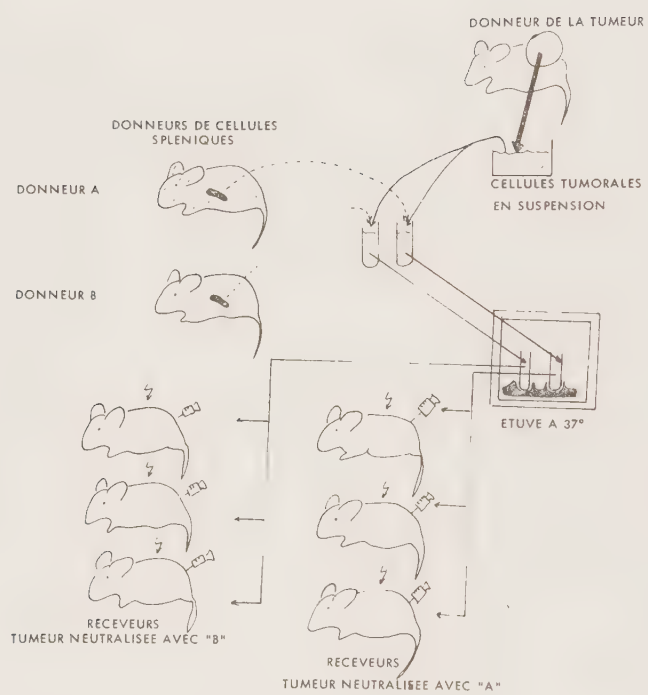


Figure II-1. Principe de la technique de "neutralisation".

Dans nos expériences, l'agent supposé cytotoxique a toujours consisté en cellules spléniques d'une Souris supposée douée d'une certaine résistance à la tumeur (donneur A), les témoins étant incubés avec des cellules spléniques d'une Souris supposée non résistante (donneur B).

Le principe est schématisé sur la figure II-1. Le donneur A peut être un hybride F_1 , le donneur B (témoin) un animal syngénique avec la tumeur. Le donneur A peut aussi être une Souris spécifiquement immunisée contre la tumeur, le donneur B, un animal non immunisé.

Pour chaque groupe, le nombre 5 n de cellules tumorales est incubé 30 minutes à 37°C , en même temps que le nombre 5 N de cellules spléniques, dans un volume de 5 ml de milieu de Hanks. Aussitôt après incubation, on agite le mélange et on en injecte 1 ml à chacune des 5 Souris irradiées constituant le groupe des receveurs. On injecte donc n cellules tumorales à chacune des Souris, accompagnées de N cellules spléniques. Les nombres n, ainsi que les rapports n/N , ont varié d'une expérience à l'autre. On compare par la suite les comportements des tumeurs ainsi "neutralisées", par leur croissance chez les receveurs irradiés.

G - Critères d'évaluation des résultats

Pour toutes les expériences, les critères du comportement des tumeurs greffées ont été parmi les suivants :

1) Taux de prise : nombre de Souris tuées par la tumeur, divisé par le nombre de Souris greffées. L'observation cesse à la mort du dernier animal porteur d'une tumeur.

2) Période de latence : dès le 5ème jour après la greffe, les Souris sont palpées quotidiennement et les dates d'apparition d'un nodule tumoral palpable sont notées. La moyenne arithmétique de chaque groupe est calculée, ainsi que la dispersion des valeurs (écart-type ou erreur-type).

3) Survie moyenne : les dates de décès des animaux cancérisés sont notées. On calcule la moyenne arithmétique pour chaque groupe, ainsi que la dispersion.

4) Diamètre tumoral moyen

Les diamètres moyens de chaque tumeur sont mesurés tous les 3-4 jours à l'aide d'un pied à coulisse. On fait deux mesures pour chaque tumeur : le plus grand et le plus petit diamètre (très souvent les tumeurs sont quasi-sphériques). La somme de ces mesures est divisée par le double du nombre de Souris du groupe, ce qui donne la moyenne.

Les mesures cessent, pour chaque groupe, à la mort du premier animal.

H - Critères de comparaison des résultats

Le taux de prises sont généralement comparés deux à deux par le test du χ^2 "corrigé pour la continuité" (269). Les moyennes des survies ont été comparées deux à deux soit par le test F (269) soit par le test t. Les calculs ont été effectués avec un petit ordinateur*.

I - Le calcul du nombre inducteur moyen (TD50)

Le nombre inducteur moyen caractérise la transplantabilité d'une tumeur donnée, chez des animaux d'un génotype et d'un statut immunitaire donnés. Il correspond au nombre de cellules qu'il faut injecter à chacun des animaux d'un groupe expérimental, pour cancériser 50 % de ces animaux avec un maximum de probabilité. Cette notion est sans doute mieux connue sous le terme Anglo-saxon de "tumor-dose 50" ou TD50. Il se détermine a posteriori, en utilisant les résultats donnés par plusieurs expériences de transplantation, comprenant des groupes qui ont reçu chacun des nombres variables

* Olivetti, type Programma 101. Nous remercions l'équipe de l'Informatique Médicale (Professeur Martin), pour l'établissement des programmes.

Nombre de cellules injectées	Données expérimentales brutes				Données combinées			
	Taux de prise	%	accepté = a	rejeté = r	Cumul de a	Cumul de r	Nouveau taux de prise	Nouveau %
N1 10	0/7	0 %	a1 0	r1 7	0	24 + 7 = 31	0/31	0 %
N2 20	1/8	12 %	a2 1	r2 7	1	17 + 7 = 24	1/25	4 %
N3 30	6/13	46 %	a3 6	r3 7	1 + 6 = 7	10 + 7 = 17	7/24	29 %
N4 40	6/14	42 %	a4 6	r4 8	7 + 6 = 13	2 + 8 = 10	13/23	57 %
N5 50	8/10	80 %	a5 8	r5 2	13 + 8 = 21	0 + 2 = 2	21/23	92 %
N6 60	4/4	100 %	a6 4	r6 0	21 + 4 = 25	0	25/25	100 %

TABLEAU II-III

Exemple de courbe dose-réponse traitée par la méthode de Reed et Münch

de cellules. L'évaluation des résultats peut se faire selon la méthode de calcul mise au point par Reed et Münch en 1938 (402).

Le principe en est le suivant : soit l'étude de la réponse à la greffe tumorale, en fonction du nombre de cellules greffées, telle que la montre, à titre d'exemple, le tableau II-III.

On fait varier le nombre de cellules injectées (à chaque animal d'un groupe donné) de N1 à N6. Le nombre d'acceptations obtenues chez le groupe ayant reçu N cellules est appelé a. Le nombre de rejets observés chez le même groupe est appelé r, et le taux de prise est égal à $\frac{a}{a + r}$.

Plaçons nous au niveau d'une valeur telle que N3, qui est proche de la TD50. La considération du résultat nous indique : $a_3 = 6$ et $r_3 = 7$, taux de prise = $\frac{6}{13}$, à ce taux de prise correspond le pourcentage de 46 %, mais ce pourcentage est seulement approximatif, étant donné le faible effectif du groupe de Souris concernées.

Or ce résultat n'est pas unique puisqu'il est accompagné de résultats obtenus dans les mêmes conditions, mais avec des valeurs de N différentes. Le principe de la méthode de Reed et Münch consiste à intégrer, pour un point de la courbe "dose-réponse", les résultats expérimentaux obtenus à ce point (c'est-à-dire ici, avec N3), mais aussi les résultats obtenus avec d'autres valeurs.

Dans l'exemple qui nous préoccupe, nous avons 6 acceptations avec 30 cellules ($a_3 = 6$ pour $N_3 = 30$), et nous savons qu'il y a eu une acceptation dans le groupe de Souris qui a reçu 20 cellules ($a_2 = 1$ pour $N_2 = 20$). Il est logique de penser que la Souris qui a accepté la greffe tumorale avec 20 cellules, l'aurait sûrement acceptée aussi si elle avait reçu 30 cellules. D'où l'intégration de cette Souris parmi les accepteuses du groupe N3. Nouveau $a_3 = a_3 + a_2$.

En continuant le raisonnement on aura un nouveau $a_4 = a_4 +$ nouveau a_3 .

Le raisonnement valable pour le cumul des acceptations l'est aussi pour celui des rejets : si on se place par exemple en N4, où il y a

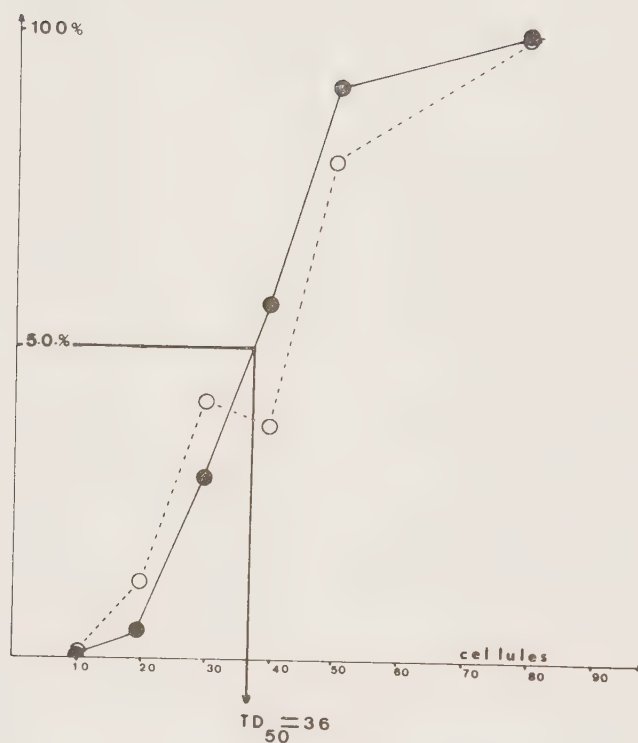


Figure II-2. Exemple de "lissage" d'une courbe "dose-réponse", par la méthode de Reed et Münch. Etablissement graphique de la valeur de la TD50.

Abcisse : nombre de cellules tumorales injectées à chacune des Souris d'un groupe.

Ordonnée : pourcentage de prise de greffe chez un groupe de Souris recevant chacune une injection d'un nombre donné de cellules tumorales.

○--○ courbe brute

●—● courbe après "lissage"

eu 8 rejets pour un inoculum de 40 cellules, il est logique de penser que les animaux qui ont rejeté des greffons de 50 cellules ($r_5 = 2$ pour $N_5 = 50$) l'auraient fait à plus forte raison s'il n'avaient reçu que 40 cellules : d'où le cumul des rejets : nouveau $r_4 = r_4 + r_5$. En effectuant, sur tout le tableau, ces cumuls de rejets et d'acceptations, pour chaque dose N , on peut calculer de nouveaux taux de prise et de nouveaux pourcentages de prise, qui permettent de dessiner une nouvelle courbe "dose-réponse". L'avantage de cette nouvelle courbe "dose-réponse" consiste en une meilleure précision, puisqu'elle a été établie à partir d'un plus grand nombre de renseignements.

Lorsqu'on a obtenu cette courbe "lissée", il est aisé de déterminer graphiquement le nombre de cellules qui correspondent à un taux de prise de 50 %, c'est-à-dire la TD50. La figure II-2 donne la représentation graphique de l'exemple traité sur le tableau II-III, à partir de données brutes contenues dans le tableau A52.

En toute rigueur, la forme de la courbe "dose-réponse" devrait être celle d'une sigmoïde, si le nombre de cellules injectées était directement proportionnel à la probabilité d'acceptation de la tumeur. Ceci est sans doute vrai dans le cas présenté sur la figure II-2. Par contre, si on injecte une tumeur antigénique, un autre phénomène vient compliquer le résultat : c'est la réaction immunitaire de l'hôte contre les antigènes tumoraux, qui peut entraîner des rejets, même si le nombre de cellules injectées est en lui même suffisant pour assurer un taux de prise de 100 %.

Ce phénomène parasite est en relation avec les irrégularités observées dans les courbes "dose-réponse" obtenues (105) qui sont parfois désignées par le terme de "sneaking through" (232). Nous l'avons rencontré lorsque la tumeur TP10 est transplantée sur des hôtes, non irradiés, capables de réagir contre les antigènes spécifiques de cette tumeur. Ce phénomène est susceptible de modifier la forme de la courbe dose-réponse. Il vient probablement du fait que pour certaines valeurs (de toutes façons correspondant à des classes d'inoculum assez faibles), on peut rencontrer l'interaction de deux phénomènes entraînant une irrégularité dans la courbe. Cette double dépendance est schématisée par le tableau II-IV, page suivante.

Dose	Phénomène mis en cause (<u>souligné</u> : celui qui détermine la "réponse").	Réponse
"petite"	<u>Nombre insuffisant de cellules injectées</u> Stimulus antigénique indétectable	Taux de prise faible (éventuellement 0 %)
"moyenne"	Le <u>nombre de cellules</u> injectées suffit à faire accepter un certain pourcentage de greffes. Stimulus antigénique encore insuffisant.	Taux de prise assez important (éventuellement 100 %)
"grande"	Nombre de cellules injectées suffisant pour assurer la prise. <u>Stimulus antigénique</u> suffisant pour entraîner des rejets	Taux de prise diminué à cause de la réaction contre les antigènes tumoraux
"très grande"	<u>Nombre de cellules largement suffisant</u> pour assurer la prise. Stimulus antigénique augmenté, mais son action est négligeable à côté du potentiel de malignité des cellules injectées.	Taux de prise de 100 % ainsi que pour toutes les valeurs supérieures

TABLEAU II-IV

Tentative d'explication des irrégularités de
certaines courbes "dose-réponse" (sneaking through)

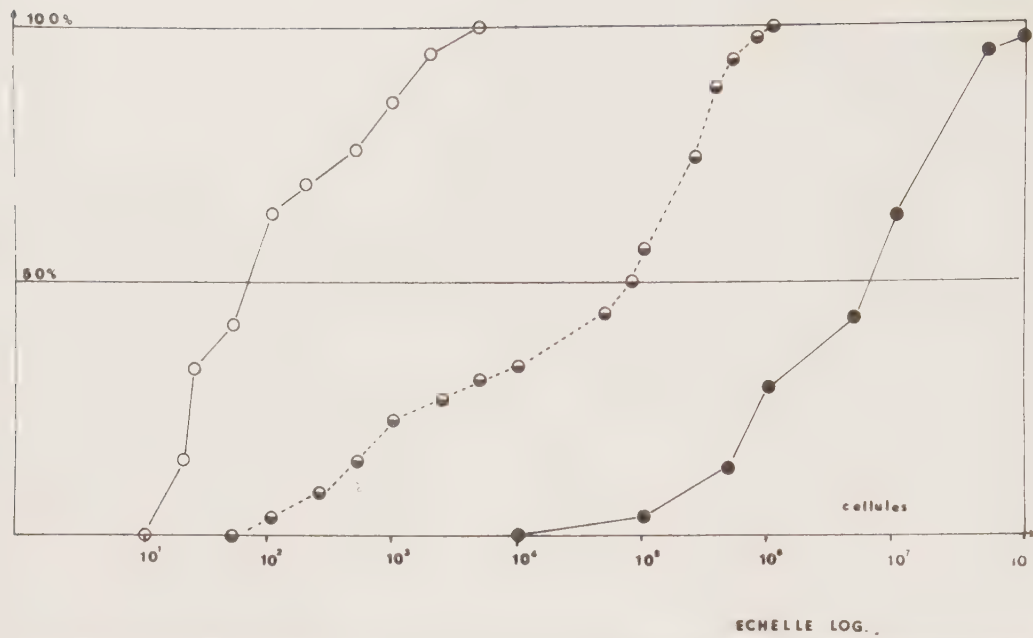


Figure II-3. Courbes "dose-réponse" de la tumeur TP10, chez des F₁ (Swiss x C3H).

○—○ immunodéprimés ; ◐----◐ non traités ;
●—● immunisés.

Abcisse : nombre de cellules injectées à un groupe de Souris

Ordonnée : pourcentage de prise

Les courbes ont subi le "lissage".

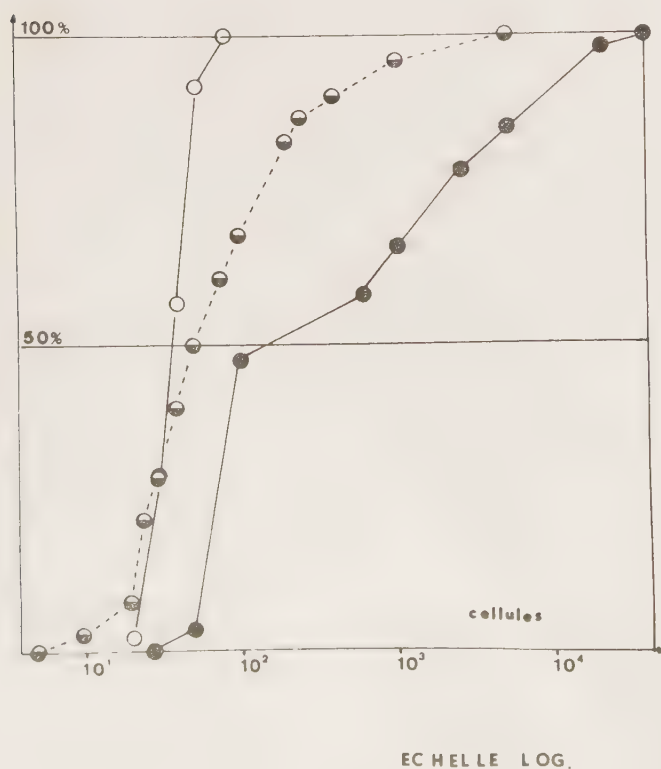


Figure II-4.
même légende que
fig. II-3.

L'expérience a été
effectuée sur des Swiss

Cependant nous avons tout de même déterminé les valeurs des TD50 à partir de telles courbes, puisque dans le cas présent, ces mesures sont justement destinées à comparer les réactions immunitaires antitumorales entre les différentes sortes de receveurs. On voit que ces courbes (II - 3 et II - 4) caractérisent nettement la transplantabilité de TP10 chez un hôte de statut immunitaire donné, et que les TD50 obtenues diffèrent parfois entre elles de plusieurs logarithmes de 10. Ceci nous autorise à négliger l'action de "sneaking through" dans des études comparatives de plusieurs TD50 de la même tumeur transplantées sur des hôtes différents.

A N N E X E I I I

TABLEAUX DE CHIFFRES

Tableau A1 : tumeur CB1 (première période), sur C3H/He; fragments de 1 mm³

no de réf	sexe	taux de prise	n	dates des décès individuels
5	f	10/10	10	35,48,49,51,54,56,56,56,62,65
6	f	9/10	9	42,42,42,42,43,46,46,49,61
6	m	38/38	38	20,23,26,29,29,39,39,39,39,39,41,41,41,41,41,42 42,43,43,44,44,47,47,47,47,49,49,49,49,50,50,53 53,54,56,63,65,89,
8	f	8/10	8	42,54,54,61,69,78,84,84
1	f	11/13	11	20,37,52,52,52,52,61,61,64,69,75
3	f	9/12	8	53,53,56,56,56,56,60,70
4	f	12/13	11	32,37,37,42,42,49,62,62,66,74,86
5	f	12/12	11	37,41,62,62,71,71,78,97,106,109,67
6	f	8/10	0	
7	f	10/10	0	
9	f	8/12	7	45,61,66,75,75,82,89
10	f	8/10	7	49,56,68,68,78,88,110
11	f	18/19	14	52,57,57,60,60,63,63,66,66,70,75,76,84,102
11	f	19/20	13	24,33,40,42,41,41,46,49,54,55,59,70,88
14	f	12/13	11	51,51,61,65,76,76,85,85,112,138,65
16	f	10/10	0	
17	f	10/10	0	

taux de prise total : $\frac{212}{232}$ (91%)

survie moyenne (calculée sur 158 animaux):
57,5 $\pm$ 19,0

bleau A2:tumeur CB1 (première période), sur F₁(SwissBXC3H/He);fragments de 1mm

de effe	sexe	taux de prise	n	dates des décès individuels
	f	5/9	5	51,55,94,94,137
	m	6/10	6	38,51,55,69,116,69
	f	11/20	11	65,88,88,88,88,90,113,113,113,113,113
	m	15/23	15	37,38,38,38,38,64,64,87,87,89,93,112,112,112,112
	f	9/19	9	66,70,74,104,104,108,108,124,132
	f	12/22	11	66,75,75,75,82,82,90,90,105,116,127
	f	15/24	15	60,67,67,69,69,82,88,88,109,110,112,112,116,119,120
	m	13/20	12	56,61,74,74,81,84,95,99,101,101,115,128
	f	9/16	9	56,62,63,74,74,74,76,85,95,
	m	14/20	14	56,62,62,76,82,85,85,104,108,108,124,124,95,95
	f	32/50	30	53,53,53,66,66,66,63,63,68,68,70,77,80,80,80,80,80, 80,80,83,95,95,95,99,101,101,109,112,116,130
	m	22/40	22	68,77,83,83,83,83,85,85,87,87,87,89,89,90,95,95,95, 97,99,100,100,106
	f	13/17	13	66,71,71,71,71,74,74,81,81,84,94,94,112
	m	8/10	8	63,63,65,69,69,78,78,79
	f	16/20	16	50,50,59,59,63,63,73,73,78,78,84,92,100,111,126,132

ux de prise total : $\frac{200}{320}$ (62%)

survie moyenne (calculée sur 196 animaux)
84,6_{-21,4}

Tableau A3 : tumeur TP7 sur C3H/He ; fragments de 1 mm³

de greffe	sexe	taux de prise	n	dates des décès individuels
	m	20/20	20	47,55,55,55,58,62,62,62,66,66,66,66,68,70,70,70,84,87,92,92
	m	10/10	10	44,44,47,50,55,61,66,79,85,89
	m	10/10	0	
	m	11/11	11	40,46,53,53,53,60,60,76,80,81,122
	m	10/10	7	70,70,85,85,97,102,106
	m	34/39	32	40,45,48,56,56,57,61,67,69,80,80,80,80,80,80,86,89,91,94,94,99,101,113,114,119,119,124,124,141,142,149,156
	f	24/26	24	36,45,69,74,80,80,94,94,94,100,102,102,8109,111,111,111,114,119,119,145,145,86,9
	m	6/6	0	
taux de prise total : $\frac{125}{132}$ (94 %)			survie moyenne (calculée sur 104 animaux) : 82,4 $\pm$ 27,4	

Tableau A4 : tumeur TP7 sur hybrides F_1 (Swiss B X C3H/He).
fragments de 1 mm^3

de effe	sexe	taux de prise	n	dates des décès individuels
	m	12/17	12	38,49,59,64,64,64,64,73,80,80,83,88,
	m	24/25	23	63,63,67,70,70,70,70,75,89,89,91,91,94,97, 97,99,99,108,115,137,141,149,156,
	m	16/26	15	86,89,94,94,106,106,109,109,111,121,121,153, 163,166,126
	f	17/26	17	44,86,94,94,99,102,109,109,114,119,135,135, 135,140,150,152,96
taux de prise total : $\frac{69}{94}$ (73%)				survie moyenne (calculée sur 67 animaux) : $99,5 \pm 30,3$

N° de greffe	sexe	taux de prise	n	dates des décès individuels
5	f	17/20	16	70, 76, 78, 79, 90, 96, 98, 100, 103, 114, 117, 125, 148, 205, 217, 269
5	m	9/9	9	54, 56, 56, 62, 78, 90, 140, 148, 161
7	f	6/7	6	46, 73, 81, 110, 119, 142
7	m	4/6	4	73, 81, 142, 142
Taux de prise total : $\frac{36}{42}$ (85 %)				Survie moyenne (calculée sur 35 animaux) : $109, 6 \pm 49,2$

Tableau A5 : tumeur TM3 sur C3H/He ; fragments de 1 mm³

N° de greffe	sexe	taux de prise	n	date des décès individuels
5	f	4/20	4	56, 125, 137, 179
5	m	4/11	4	115, 121, 180, 263
7	f	2/9	2	110, 118
Taux de prise total : $\frac{10}{40}$ (25 %)				Survie moyenne (calculée sur 10 animaux) : $140, 4 \pm 55,6$

Tableau A6 : tumeur TM3 sur hybrides F₁ (Swiss B x C3H/He) ; fragments de 1 mm³

Tableau A7 : tumeur TP4 sur Swiss B ; fragments de 1 mm³

N° de greffe	sexe	taux de prise	n	dates des décès individuels
11	m	5/5	0	
12	m	20/20	19	42,42,43,49,49,52,52,52,56,56,59,64,66,66,66,67,56,59,49
13	m	10/10	10	40,40,43,46,46,47,53,51,51,45
19	m	12/12	12	41,48,48,53,61,61,61,67,78,78,78,54
22	m	20/20	20	44,49,51,51,51,53,57,62,62,62,65,69,69,70,71,76,78,78,78,63
24	m	10/10	10	42,46,46 49,49,52,53,53,73,122
26	m	12/12	11	65,66,73,73,79,79,82,86,86,87,93
27	m	8/8	8	47,49,52,52,57, 60,74,77
27	m	7/7	7	52,55,57,57,59,59,69
33	m	5/5	5	48,55,55,61,85
taux de prise total : $\frac{109}{109}$ (100%)				survie moyenne (calculée sur 102 animaux): 60,0 $\pm$ 13,9

Tableau A 8 : tumeur TP4 sur hybrides F_1 (Swiss B x C3H/He) ; fragments de 1 mm^3

de effe	sexe	taux de prise	n	dates des décès individuels
1	m	25/30	24	41,41,41,41,50,50,56,58,58,59,64,64,64,64,64, 70,70,70,70,70,70,70,78,83
2	m	14/20	14	74,74,76,77,80,81,83,85,87,90,90,90,102,153
7	m	5/9	5	78,78,83,91,92
3	m	6/13	6	66,83,87,91,95,120
4	m	5/12	5	67,67,80,80,83
taux de prise total : $\frac{55}{84}$ (65%)				survie moyenne (calculée sur 54 animaux): $74,9 \pm 19,2$

bleau A 9 : tumeur TP8 sur Swiss B ; fragments de 1 mm³

de effe	sexe	taux de prise	n	dates des décès individuels
0	f	6/6	0	
1	f	3/5	0	
2	f	4/5	0	
3	f	10/10	7	37,48,48,56,59,61,70
9	f	14/18	14	39,40,57,57,62,62,68,71,82,82,84,84,89,64
1	f	4/5	0	
2	f	5/6	0	
3	f	3/5	0	
4	f	5/5	0	
4	f	9/10	9	74,80,82,82,82,108,109,115,132
taux de prise total : $\frac{63}{75}$ (84%)				survie moyenne (calculée sur 30 animaux): 72,8 $\pm$ 22,7

bleau A 10 : tumeur TP8 sur hybrides F_1 (Swiss B X C3H/He) ; fragments de 1 mm

de ffe	sexe	taux de prise	n	dates des décès individuels
	f	5/12	5	56,67,73,102,117
	f	10/23	10	78,98,107,113,120,120,125,134,141,142
	m	6/12	6	35,74,74,78,87,100
	f	48/77	48	21,57,63,63,67,67,67,68,68,71,71,72,72,77,77, 81,82,82,82,91,91,91,91,92,98,98,98,98,99, 104,104,104,108,112,112,114,118,118,118,118, 119,125,129,131,140,177,183,106
	m	6/16	6	74,81,88,88,95,103
	f	8/11	8	48,49,69,74,85,92,119,172
	f	3/8	3	62,77,149
	m	1/3	1	87
	f	7/17	7	79,80,81,85,93,111,122
	m	3/7	3	93,119,124
	f	5/9	5	61,78,88,98,126
total de prise : $\frac{102}{195}$ (52%)				survie moyenne (calculée sur 102 animaux): $94,9 \pm 28,1$



Tableau A 11 : tumeur TP10 (première période), sur Swiss B; fragments de 1 mm³

de greffe	sexe	taux de prise	n	dates des décès individuels
4	m	23/23	22	67,77,77,80,81,81,83,86,86,89,89,89,89,96,96,96,96,96,101,111,121
6	m	9/10	7	71,81,85,88,90,102,85
taux de prise total : $\frac{32}{33}$ (97%)				survie moyenne (calculée sur 29 animaux) 88,8 $\pm$ 11,2

Tableau A 12 : tumeur TP 10 (première période), sur hybrides F₁ (Swiss B x C3H/He) fragments de 1 mm³

de greffe	sexe	taux de prise	n	dates des décès individuels
4	m	8/17	6	96,133,133,133,138,180
6	m	4/15	4	85,95,112,114
taux de prise total : $\frac{12}{32}$ (37%)				survie moyenne (calculée sur 10 animaux) 121,9 $\pm$ 27,7

Tableau A 11 bis : tumeur TP10 (deuxième période) sur Swiss/B mâles
fragments de 1 mm³.

° de greffe	taux de prise	n	dates des décès individuels
9	10/10	8	54, 68, 68, 70, 78, 78, 88, 88,
- 14	20/20	20	44, 44, 47, 51, 52, 55, 61, 61, 62, 69, 69, 75, 75, 82, 82, 84, 84, 86, 91, 82
19	8/8	8	40, 69, 69, 75, 77, 77, 77, 114
20	18/18	18	29, 58, 58, 58, 63, 64, 68, 71, 71, 78, 82, 87, 87, 89, 89, 91, 104, 126
29	12/12	12	48, 54, 56, 61, 61, 61, 62, 63, 63, 66, 75, 83
taux de prise total : $\frac{68}{66}$ (100%)			survie moyenne (calculée sur 66 animaux)



Tableau A 13 : tumeur CBl sur hybrides F_1 (C3H/He X C57 Br) ; fragments de 1mm

de greffe	sexe	taux de prise	n	dates des décès individuels
49	f	42/53	42	43,43,50,50,50,50,50,57,57,57,57, 57,57,57,61,61,65,65,66,66,66,73, 75,79,79,82,82,82,82,85,85,93,93, 95,95,103,108,121,131,132,57,57,
51	f	4/8	4	52,60,64,88
52	f	11/14	11	30,43,43,52,52,56,70,83,90,90,118
52	m	14/20	14	62,62,62,68,68,75,75,82,82,82,90, 92,96,188
taux de prise total : $\frac{71}{95}$ (74%)			survie moyenne (calculée sur 71 animaux) : $73,9 \pm 25,2$	



Tableau A 14 : tumeur L02 sur C57 Br ; fragments de 1 mm³

de greffe	sexe	taux de prise	n	dates des décès individuels
5	m	10/10	10	50,50,55,56,56,61,64,76,83,119
6	m	12/12	12	42,42,42,47,47,48,48,50,57,57,64,6
9	m	7/8	7	53,57,57,61,61,61,61,
10	m	9/9	0	
12	m	10/10	9	32,32,42,50,55,55,55,64,66
13	m	32/32	32	38,38,42,43,44,49,50,50,50,51,51, 51,56,56,56,56,56,56,56,56,57, 60,61,66,68,69,71,72,75,43,43
14	m	10/10	10	49,49, 53,60,72,72,74,74,74,79
taux de prise total: $\frac{90}{91}$ (98%)			survie moyenne (calculée sur 80 animaux) : 56,8 $\pm$ 12,9	

bleau A 15 : tumeur LO2 sur hybrides F_1 (C3H/He X C57Br); fragments de 1 mm³

de greffe	sexe	taux de prise	n	dates des décès individuels
6	m	10/10	9	50,50,55,56,61,64,76,83,56
13	m	6/6	6	56,64,66,76,84,84
13	f	8/8	8	36,57,57,57,65,77,82,91
taux de prise total : $\frac{24}{24}$ (100%)			survie moyenne (calculée sur 23 animaux) 65,3 $\pm$ 13,8	

bleau A 16 : tumeur LO2 sur hybrides F_1 (Swiss B X C57 Br) ; fragments de 1 mm

de greffe	sexe	taux de prise	n	dates des décès individuels
6	m	12/12	12	35,50,50,50,50,53,55,55,56,56,61,8
13	m	17/17	17	45,49,49,49,50,51,52,56,56,56,56, 61,66,76,76,102,119
13	f	11/11	11	51,56,56,60,60,61,63,71,82,93,100
taux de prise total $\frac{40}{40}$ (100%)			survie moyenne (calculée sur 40 animaux) 61,9 $\pm$ 17,2	

Tableau A 17 : tumeur TP4 sur hybrides F_1 (XVII X Swiss B) ; fragments de 1 mm^3

de greffe	sexe	taux de prise	n	dates des décès individuels
27	m	7/7	7	55,59,66,69,69,72,80
33	m	8/8	8	45,55,66,66,66,71,80,115
taux de prise total : $\frac{15}{15}$ (100 %)			survie moyenne (calculée sur 15 animaux) $68,9 \pm 15,7$	

Tableau A 18 : tumeur TP8 sur hybrides F_1 (XVII x Swiss B) : fragments de 1 mm^3

de greffe	sexe	taux de prise	n	dates des décès individuels
33	f	3/8	3	101, 108, 198
36	f	4/6	4	49, 60, 63, 91
taux de prise total : $\frac{7}{14}$ (50 %)			survie moyenne (calculée sur 7 animaux) : $95,7 \pm 50,3$	

bleau A 19 : comportements des lignées "F₁" et "C3H" de la tumeur CB1, transplantée sur des animaux syngéniques et hybrides F₁ (Swiss/B x C3H/He)

lignée	N° de la greffe donneuse [*]	animaux transplantés	taux de prise	dates des décès
	50	C3H/He	19/20	voir tableau A1
		F ₁	15/24	voir tableau A2
	50.III ^{**}	C3H/He	35/39	33,36,38,40,40,41,44,47,48,51,51,52,55,57,57,58,60,61,62,64,64,66,67,75,76,79,80,82,88,89,106,110,117,110,47
		F ₁	25/40	60,67,72,76,76,80,82,88,88,88,89,89,90,94,98,98,102,110,110,154,160,179,183 (deux sacrifiées)
	66.XIX	C3H/He	14/20	33,44,44,47,47,47,54,57,68,75,78,78,85,95
		F ₁	15/20	27,37,37,37,44,44,47,54,68,68,82,85,102,68

^{*}Chiffres arabes : nombre total de greffes subies. Chiffres romains : nombre de passages successifs sur hybrides (quand c'est le cas).

^{**}La comparaison des taux de prise 35/39 et 25/40 est significative au seuil $p < 0,025$.

Tableau A20 : tumeur CB1 (deuxième période), sur F_1 (SwissBXC3H/He):
fragments de 1 mm^3

° de greffe	sexe	taux de prise	n	dates des décès individuels
8	f	8/10	8	50,54,60,64,67,71,88,98
0	f	9/10	9	36,50,60,67,67,71,71,88,90
1	f	11/11	11	34,41,41,41,45,47,47,48,61,61,69
1	m	12/12	12	53,53,55,55,56,56,61,61,66,69,79 61
65	f	18/20	18	28,29,39,42,44,48,48,50,56,58,58, 58,59,63,63,64,65,75
7	f	12/12	11	32,35,35,39,39,46,46,53,57,76,53
taux de prise total : $\frac{70}{75}$ (93%)			survie moyenne (calculée sur 69 animaux): $56,0 \pm 14,7$	

Tableau A 21 : tumeur TP10 (deuxième période) sur hybrides F_1 (SwissB X C3H/He) fragments de 1 mm^3 .

de ffe	sexe	taux de prise	n	dates des décès individuels
0	m	19/20	19	68,68,75,75,75,75,75,75,89,89,98,98,98,98, 102,116,131,158,158
	m	16/20	16	59,59,71,80,88,88,97,97,108,108,109,109,110, 118,125,168
	m	17/20	17	69,75,82,90,90,93,103,103,107,109,114,114, 131,142,75,103,103
	m	10/12	10	75,79,79,90,108,108,111,118,125,128,
	m	17/18	17	72,78,82,82,97,97,105,105,105,105,105,107, 117,117,119,121,138
	m	13/19	13	52,64,64,73,73,82,96,102,104,111,119,122,128
x de prise total: $\frac{92}{109}$ (84%)				survie moyenne (calculée sur 92 animaux): $98,6 \pm 22,8$

Tableau A22 : tumeur TM3 (deuxième période), transplantée sur des F_1 (SwissB X C3H/He): fragments de 1 mm^3

de ffe	sexe	taux de prise	n	dates des décès individuels
8	m	8/8	8	82,82,84,87,98,116,154,156
8	f	9/10	9	70,82,84,84,87,112,126,142,156
x de prise total : 17/18 (95%)				survie moyenne (calculée sur 17 animaux): $106,0 \pm 29,9$

TABLEAU A23

Croissance de CB1 sur hybrides F₁ (Swiss X C3H) irradiés:
Fragments de 1 mm³

de effe	taux de prise	dates des décès individuels
à 350 r		
44	14/29	49,66,70,70,74,75,77,79,132,140,140,153,70,74
taux de prise global:14/29 (48%) ;survie moyenne : 90,6 $\pm$ 34,2		
à 450 r		
46	15/20	60,60,60,60,60,63,66,70,76,77,83,83,90,95,100
taux de prise global:15/20 (75%) ;survie moyenne:73,5 $\pm$ 13,9		
à 500 r		
49	20/20	43,43,50,64,64,64,64,64,64,64,64,64,72,72,72,72,72,80,80,101
taux de prise global:20/20 (100%) ;survie moyenne :66,6 $\pm$ 12,8		
à 550 r		
49	10/10	toutes sacrifiées
51	10/10	24,47,52,53,57,57,60,67,70,82
57	19/19	35,41,47,54,54,57,61,61,66,66,68,68,76,76,81,81, 81,91,84
taux de prise total:39/39 (100%) ;survie moyenne :62,6 $\pm$ 15,6		

TABLEAU A 25

Croissance de TP8 sur F₁ (Swiss X C3H) irradiés. Fragments de 1 mm³

de greffe	taux de prise	dates des décès individuels
-----------	---------------	-----------------------------

à 500 r

28	4/4	40,46,53,53
29	7/7	23,35,48,49,51,54,58
30	5/5	43,55,68,75,82
33	5/5	27,40,41,43,53
34	5/5	36,45,45,45,47
36	4/4	39,42,46,54
37	4/4	49,54,54,116

taux de prise global:34/34 (100%) ;survie moyenne 50,2_{-16,3}

à 550 r

7	4/4	39,39,46,46
---	-----	-------------

taux de prise global:4/4 (100%) ;survie moyenne:42,5 _{+4,0}

TABLEAU A26

Croissance de TP4 sur des hybrides F₁ (Swiss X C3H) irradiés :
Fragments de 1 mm³

de greffe	taux de prise	dates des décès individuels
à 500 r		
26	5/5	69,84,92,115,116
27	9/9	38,41,46,55,58,65,69,81,103
36	4/5	42,52,56,56

taux de prise global : 18/19 (94%) ; survie moyenne : 68,7₋24,6

à 550 r

34	5/5	60,60,84,86,115
----	-----	-----------------

taux de prise global 5/5 (100%) ; survie moyenne : 81,0 ± 22,7

Tableau A 27 : Croissance de TP10 sur F₁ (Swiss X C3H) irradiés à 350 r.
Génération de greffe N° 6. Fragments de 1 mm³.

taux de prise	dates des décès individuels
24/30	75,75,81,95,95,95,95,95,95,104,104,104,111,120,125,137,150, 150,158,158,168,175,120,125
taux de prise global : 24/30 (80 %)	survie moyenne (calculée sur les 24 animaux : 117,0 $\pm$ 29,7

Tableau A 24 : Croissance de CB1 sur F₁ (C57 X C3H) irradiés et non irradiés
Génération de greffe N° 74; inoculum de 100 000 cellules tumorales viables

traitement	taux de prise	dates des décès	survies moyennes $\pm \sigma$
aucun	4/8	59,64,64,66	63,2 $\pm$ 2,9
500 r	5/5	45,46,48,52,59	50,0 $\pm$ 5,7

TABLEAU A 28

Croissance de CB1 sur des F_1 (Swiss B x C3H/He) traités par le BCG :Fragments de 1 mm^3

N° Greffe	Sexe	Taux de prise	n	Dates des décès
53e	m	$\frac{19}{19}$	19	47, 60, 60, 60, 62, 62, 63 66, 66, 74, 76, 82, 82, 85, 96, 96, 97, 107, 136
53e	f	$\frac{13}{17}$	13	60, 60, 63, 69, 85, 96, 107 62, 69, 82, 107, 114, 123
56e	m	$\frac{17}{17}$	17	66, 71, 71, 74, 74, 84, 84, 84 86, 94, 96, 96, 101, 106, 112, 112, 114
57e	f	$\frac{17}{23}$	16	39, 39, 50, 50, 50, 59, 63, 71, 71, 73, 73, 78, 78, 90, 97, 100
57e	m	$\frac{11}{12}$	11	41, 59, 59, 59, 59, 59, 63, 71, 84, 84, 92

Tableau A 29 : Comportement d'hybrides F₁ vis à vis d'une deuxième greffe de la même tumeur.

Tumeur	CB1										TP7	TP4	TP8
	Swiss X C3H												
brides	C3H X C57Br												
aux de prise première greffe)	15 21	27 32	9 10	14 20	7 18	12 22	15 24	12 17	33 52	25 30	27 63		
nération de la première greffe	49	49	44	XX 44	XX 49	40	51	10	16	11	reol, parmi 20, 22 et 23		
nombre de "réfractaires"	6	5	10	15	11	10	9	5	10	5	36*		
nombre de mois separant les deux greffes	5	4	6	6	2 1/2	3	3	5	3	4	5, 7		
aux de prise deuxième greffe)	1 6	0 5	0 10	2 15	1 11	5 10	1 9	1 5	1 19	0 5	1 29		
nération de la deuxième greffe	52	52	49	49	52	52	54	13	18	13	27		

* 7 animaux décédés sans tumeurs entre les deux greffes

XX Ces animaux avaient été irradiés à 350 r avant leur première greffe. Ce traitement n'a pas modifié "l'effet hybride" de cette première greffe

XXX Il s'agit ici de la "lignée F₁", greffe 49. II. Les donneurs sont déjà eux mêmes des hybrides F₁.



Tableau A 30 : Comportement d'hybrides F_1 (Swiss x C3H) immunisés contre des tumeurs représentant " l' Effet Hybride ".

tumeur	N° de la greffe	Taux de prise	Dates des décès individuels
CB1	46	3/19	59, 61, 161.
	67	13/22	32, 35, 39, 53, 53, 57, 60, 60, 67, 67, 75, 89, 55.
	74 *	0/8	—
	74 **	0/7	—
TP10	20	13/18	58, 72, 97, 97, 126, 129, 149, 152, 197, 208, 222, 236, 249.
	24	9/20	63, 65, 69, 78, 83, 100, 113, 118, 125.
	26	10/20	82, 82, 82, 82, 90, 95, 119, 123, 123, 148.
TP4	22	5/20	51, 72, 83, 136, 193.
	36	2/11	60, 164.
TP8	33	0/6	—
	39	0/10	—
	43	1/7	115.

* Inoculum de 100.000 cellules viables.

** Inoculum de 50.000 cellules viables.

bleau A 31 (témoins du tableau A 30) : hybrides F_1 (Swiss X C3H) non traités.

groupe	génération de greffe	taux de prise	dates des décès individuels
31	44	9/19	voir tableau A2
	49	12/22	voir tableau A2
	67	12/12	voir tableau A20
	74 *	2/8	70,105
	74 **	1/9	40
10	20	17/18	voir tableau A 21
	20	13/19	voir tableau A 21
4	22	14/20	voir tableau A 8
	36	5/10	72,85,91,98,112
8	33	7/17	voir tableau A 10
	38	6/13	56,59,73,76,80,84

* inoculum de 100 000 cellules

** inoculum de 50 000 cellules

Tableau A32 : Comportement de la tumeur TM3 sur des hybrides F₁
(C3H femelle x Swiss mâle). Transplantations par fragments de 1 mm³.

génération de greffe	sexe	taux de prise	dates des décès individuels
5	F	19/19	63, 63, 79, 84, 84, 85, 95, 95, 95, 98, 98, 106, 110, 129, 129, 157, 163, 177, 177.
5	M	18/18	71, 71, 77, 82, 106, 106, 106, 108, 129, 129, 137, 137, 157, 163, 183, 204, 227, 77.
7 a	F	8/8	78, 80, 87, 112, 117, 124, 133, 215.
7 b	F	9/9	63, 70, 74, 81, 87, 97, 97, 97, 124.
7 c	F	9/9	106, 124, 142, 183, 185, 191, 191, 227, 250.
Taux de prise total : $\frac{63}{63}$ (100 %)			Survie moyenne (calculée sur 63 animaux) : $122,0 \pm 46,6$

Tableau A33 : Comportement de la tumeur TM3 transplantée sur hybrides F₁
(Swiss femelle x C3H mâle) ayant été donnés en nourrice à des femelles C3H.
Fragment de 1 mm³.

génération de greffe	sexe	taux de prise	dates des décès individuels
7	F	17/17	69, 73, 73, 77, 77, 77, 81, 85, 96, 96, 104, 112, 138, 150, 166, 202, 222.
Taux de prise total : 17/17 (100 %)			Survie moyenne (calculée sur 17 animaux) : $111,6 \pm 47,4$

Tableau A 34 : Comportement de la tumeur TM4 (quatrième génération de greffe), transplantée par fragments de 1 mm^3 .

hôte	sexe	taux de prise	dates des décès individuels
C3H	f	7/7	93, 139, 154, 157, 177, 202, 245
	m	6/6	129, 157, 191, 194, 245, 191
F ₁ (iss X C3H)	f	1/11	430
	m	0/14	-
F ₁ (iss X C3H) traités par C3H	f	15/15	84, 84, 90, 103, 124, 151, 188, 231, 242, 278, 281, 329, 355, 470, 500
	m	13/13	90, 103, 109, 109, 116, 141, 151, 155, 215, 217, 251, 313, 313

Tableau A 35 : Comportement de TP_8 chez des F_1 (Swiss x C3H) irradiés et recevant aussitôt après l'irradiation une injection intrapéritonéale de cellules immunocompétentes (CIC) provenant d'hybrides F_1 (Swiss x C3H) qui sont soit " réfractaires " (REF), soit délibérément immunisés contre TP_8 (IM).
L'injection de tumeur consiste en fragments calibrés à 1 mm^3 .

° de effe	Dose de Rayons X	Dose de CIC	Statut des donneurs de CIC	Taux de prise	Dates des décès individuels
30	500 r	10^8	REF	0/14	-
36	500 r	10^8	IM	0/10	-
37	500 r	10^8	REF	0/5	-
38	450 r	10^8	IM	0/10	-
39	500 r	10^8	IM	0/5	-
39	500 r	10^7	IM	0/5	-
		10^6	IM	1/5	127
		10^5	IM	5/5	39, 46, 63, 68, 106
		10^4	IM	5/5	39, 39, 56, 56, 71



Tableau A 36 : Comportement de TP₄ (inoculée par fragments de 1 mm³) et de CB1 (inoculée par injection de 100 000 cellules viables en suspension), sur des F₁ (Swiss x C3H) et F₁ (C3H x C57 Br) respectivement. Les hybrides ont été irradiés et ont reçu aussitôt après 10⁸ cellules immunocompétentes (CIC), de donneurs de mêmes génotypes, immunisés spécifiquement contre chacune de ces tumeurs. Les injections de CIC se font par la voie intra-péritonéale, les inoculum de tumeurs par la voie sous-cutanée.

meur	N° de greffe	Dose d'irradiation	Taux de prise	Dates des décès individuels
P ₄	34	550 r	2/10	63,70
	36	500 r	2/7	66,107
B1	74	500 r	2/6	66,70

Tableau A 37 : Restauration (voie intrapéritonéale), de l'Effet Hybride donné par TP4 chez des F₁ (SWISS X C3H), supprimé par 550 r ou 500r.

N° de greffe	inoculum	délai (jours) *	par receveur		taux de prise	dates des décès individuels
			cellules de rate + péritoi- -ne **	cellules de moëlle osseuse **		
26 à 34	fragment	1	-	-	23/24	voir Tableau A26
26	fragment	1	1,2 10 ⁸	-	5/5	56, 63, 87, 102, 132
27	fragment	1	1,1 10 ⁸	-	9/9	38, 46, 55, 61, 69, 70, 73, 87, 107
28	50 000 cellules	1	-	-	8/8	49, 61, 63, 68, 75, 89, 108, 113
28	50 000 cellules	1	1,2 10 ⁸	-	7/7	54, 71, 75, 106, 119, 158, 246
37	fragment	13	-	-	1/1	98
37	fragment	13	-	2,5 10 ⁷	4/5	63, 63, 63, 64
35	fragment	16	-	-	9/9	36, 51, 57, 57, 59, 59, 63, 64, 107
35	fragment	16	1,5 10 ⁸	-	9/10	40, 43, 57, 65, 70, 76, 76, 98, 105

* entre le jour de l'irradiation immédiatement suivie de la restauration, et le jour de la greffe tumorale.

** nombre de cellules restauratrices

Tableau A 38 : restauration de l'Effet Hybride donné par TP8 chez des F_1 (SWISS x C3H), supprime par 300 r ou 300 r.

N° de greffe	inoculum de tumeur	délai * (jours)	par receveur		voie	taux de prise	dates des décès individuels
			cellules de rate + péritoine **	cellules de moëlle oss. **			
28 à 37	fragment	1	—	—	—	38/38	voir tableau A 25
28	fragment	1	0,9 10^8	—	I.P.	5/5	53, 66, 66, 66, 77
29	fragment	1	1 10^8	—	I.P.	7/7	41, 48, 54, 54, 54, 59, 59
32	50'000 cel.	1	—	—	—	5/7	50, 55, 55, 78, 79
32	50'000 cel.	1	1,1 10^8	—	I.P.	2/7	65, 90
42	fragment	11	—	—	—	5/5	42, 42, 45, 54, 60
42	fragment	11	—	2,5 10^7	I.V.	3/5	29, 35, 42
36	fragment	13	—	—	—	4/4	41, 48, 63, 79
36	fragment	13	—	10^7	I.P.	6/8	41, 41, 48, 56, 56, 74
36	fragment	13	1,6 10^8	—	I.P.	4/8	45, 48, 74, 83
41	fragment	13	—	—	—	5/5	42, 45, 50, 56, 59
41	fragment	13	2,5 10^8	—	I.P.	4/5	52, 59, 81, 81
42	fragment	13	—	—	—	2/2	48, 75
42	fragment	13	2,8 10^8	7 10^7	I.P.	2/4	47, 64
43	fragment	13	—	—	—	4/4	37, 44, 62, 63
43	fragment	13	3,2 10^8	1,3 10^7	I.P.	1/6	50

* entre le jour de l'irradiation immédiatement suivie par la restauration, et le jour de la greffe tumorale.

** nombre de cellules restauratrices injectées.

Tableau A39 : Comportement d'hybrides F_1 transplantés avec diverses tumeurs (fragments de 1 mm^3) à la suite d'un prétraitement soit avec du tissu parental sain, soit avec du tissu tumoral, ou encore sans aucun prétraitement.

Prétraitement	N° de greffe	Taux de prise	Dates des décès individuels
Tumeur TP ₄ sur F_1 (Swiss x C_3H)			
aucun	11 à 34	55/84	voir tableau A8
TP4 irradiée	22 et 36	7/31	voir tableau A30
muscle strié de Swiss	35	15/18	74,74,74,74,81,86,89,89,92,92,96,103,103,113,120.
$10^6 + 5 \cdot 10^6$ cellules spléniques de Swiss	49	5/10	63,79,81,88,95.
Tumeur TP8 sur F_1 (Swiss x C_3H)			
aucun	20 à 34	102/195	voir tableau A10
TP8 irradiée	33 à 43	1/23	voir tableau A30
muscle strié de Swiss	27	12/17	77,77,81,88,88,96,99,108,108,133,136,164.
$10^6 + 5 \cdot 10^6$ cellules spléniques de Swiss	38	6/11	68,73,84,87,102,105.
Tumeur TP10 sur F_1 (Swiss x C_3H)			
aucun	10 à 26	92/109	voir tableau A21
TP10 irradiée	20 à 26	32/58	voir tableau A30
muscle strié de Swiss	24	19/20	56,59,69,70,71,73,78,78,79,80,83,84,90,90,93,93,104,112,116.
Tumeur L02 sur F_1 (Swiss x C57 Br)			
aucun	5 et 13	40/40	voir tableau A16
L02 irradiée	6 et 13	29/46	voir tableau A40
muscle strié de	17	11/11	46,56,58,61,61,64,64,67,81,85,



Tableau A40 : Comportement de la tumeur LO2 transplantée sur des hybrides F₁ (Swiss x C57 Br) immunisés. Fragments de 1 mm³.

N° de greffe	Taux de prise	Dates des décès individuels
6	5/10	67,82,90,90,93
13	24/36	42,49,49,51,56,56,57,57,57,68,69,72,84,86,86,89 89,91,91,93,100,102,102,102
Taux de prise total : $\frac{29}{46}$ (63 %)		Survie moyenne (calculée sur 29 animaux): 76,5 + 12,

Tableau A41 : Comportement de la tumeur CB1 chez des hôtes syngéniques spécifiquement immunisés ou non. Fragments de 1 mm³.

Groupe	N° de greffe	Taux de prise	Dates des décès individuels
Témoins	41	11/13	voir tableau A1
Immunisés	41	6/20	51,56,64,64,64,73
	47	11/24	90,90,106,183, (7 sacrifiées au 187 ème jour, porteuses de tumeurs évoluant très lentement).

Tableau A42 : Comportement de la tumeur TP7 transplantée sur des hôtes syngéniques immunisés ou non. Fragments de 1 mm³.

Traitement	N° de greffe	Taux de prise	Dates des décès individuels
TEMOINS	14	11/11	voir tableau A3
IMMUNISES	13 a	10/18	43, 43, 48, 48, 64, 74, 74, 94, 111, 111
	13 b	11/16	40, 55, 59, 59, 68, 68, 68, 70, 83, 105, 105.

Protocole de 13 a : immunisation 56 et 13 jours avant la greffe viable ;
 Protocole de 13 b : immunisation 267 et 13 jours avant la greffe viable.

Tableau A43 : Comportement de la tumeur TP8 sur des hôtes syngéniques immunisés ou non. Fragments de 1 mm³.

Traitement	N° de greffe	Taux de prise	Dates des décès individuels
TEMOINS	29	14/18	voir tableau A9
	34	9/10	
	37	11/12	41, 41, 41, 45, 45, 50, 50, 55, 57, 64, 64
IMMUNISES	29	10/18	64, 68, 68, 71, 73, 73, 73, 86, 89, 97
	34	6/10	52, 59, 67, 80, 80, 115
	37	3/19	45, 76, 99.

Tableau A44 : Comportement de la tumeur TP10 (deuxième période)
transplantée sur des hôtes immunisés ou non. Fragments de 1 mm³.

Traitement	N° de greffe	Taux de prise	Dates des décès individuels
TEMOINS	9 à 29	68/68	voir tableau A 11bis
IMMUNISES	11	27/27	49,63,63,63,63,63,63,63,63,63 63,63,63,63,63,74,74,74,74,76,76, 83,84,84,95,97,127
	20	18/18	62,64,65,68,68,70,71,72,72,78, 78,78,82,82,104,107,111,111
	29	11/11	47,56,58,64,66,68,71,71,75,80,89.

Tableau A 45 Injections d'inoculum tumoraux croissants
de TP₁₀ sur des Swiss non traités.

Inoculum (cellules viables)	Génération de greffe	Taux de prise	Dates des décès individuels
5	39	0/8	—
10	39	1/8	94
20	39	0/8	—
25	43	5/8	68, 68, 81, 81, 105.
40	39	6/8	83, 97, 104, 113, 118, 118.
50	38	4/8	68, 77, 83, 83.
80	43	3/8	63, 63, 89.
100	38	8/8	68, 68, 77, 96, 98, 104, 110, 141.
200	38	8/8	49, 56, 64, 68, 77, 83, 90, 90.
250	49	6/8	47, 72, 81, 81, 81, 98.
400	38	8/8	56, 64, 64, 68, 77, 77, 77, 134.
625	35	6/6	37, 47, 47, 47, 47, 58.
800	38	6/8	49, 56, 64, 83, 90, 90
1000	48	8/8	48, 52, 54, 56, 56, 56, 66, 73.
1250	35	5/6	47, 68, 68, 89, 117.
2500	35	4/6	73, 75, 75, 80.
5000	35	6/6	54, 68, 75, 80, 80, 101.
10'000	29	12/12	32, 61, 65, 72, 76, 88, 90, 95, 95, 97, 100, 100.
10'000	35	6/6	43, 43, 47, 68, 75, 82.
20'000	29	12/12	49, 72, 72, 82, 88, 88, 88, 90, 90, 93, 100, 111.
40'000	29	8/8	46, 52, 69, 81, 86, 86, 94, 94.
200'000	29	8/8	46, 46, 56, 63, 69, 80, 86, 86.
400'000	29	8/8	31, 32, 46, 49, 57, 63, 80, 82.
1'000'000	46	6/6	47, 54, 54, 56, 62, 62.
10'000'000	29	8/8	46, 46, 46, 49, 49, 52, 54, 60.

Tableau A 46 : Injections d'inaculums tumoraux croissants
de TP10 sur des Swiss spécifiquement immunisés

Nombre de cellules viables par animal	N° de greffe	Taux de prise	Dates des décès individuels
25	44	0/5	-
50	44	1/4	84
100	43	10/10	63, 74, 74, 89, 97, 97, 97, 104, 104, 107.
100	54	6/8	51, 51, 51, 51, 89, 89.
625	35	5/7	54, 58, 58, 58, 117.
1000	54	5/7	54, 54, 72, 72, 100.
1250	35	6/7	68, 78, 86, 86, 89, 103.
2500	35	6/7	61, 73, 73, 86, 86, 103.
4000	43	10/10	60, 60, 60, 67, 76, 81, 84, 89, 97, 97
5000	35	7/7	43, 47, 75, 82, 89, 96, 103.
10 000	29	9/14	47, 53, 61, 65, 68, 72 72, 76, 95.
10 000	35	4/7	75, 75, 82, 82.
20 000	29	8/10	68, 72, 72, 76, 79, 82, 88, 88.
40 000	29	8/8	50, 56, 78, 86, 89, 89, 100, 149.
200 000	29	8/8	46, 46, 56, 63, 69, 80, 86, 86.
1 000 000	54	8/8	51, 51, 51, 54, 58, 61, 61, 72.
10 000 000	29	8/8	46, 46, 46, 46, 54, 56, 63, 66.

Tableau A47 : Comportement de la tumeur TP4 transplantée sur des hôtes syngéniques immunisés ou non. Transplantations par fragments de 1 mm³.

Traitement	N° de greffe	Taux de prise	Dates des décès individuels
TEMOINS	19	12/12	voir tableau A7.
	24	10/10	
	26	12/12	
	37	10/10	49, 52, 54, 57, 57, 61, 61, 75, 78, 82.
IMMUNISES	19	16/16	48, 54, 61, 61, 61, 61, 67, 67, 69, 69, 69, 71, 76, 77, 78, 81.
	24	18/18	44, 49, 49, 51, 51, 53, 57, 57, 62, 62, 63, 69, 69, 77, 77, 78, 80, 94.
	26	12/12	58, 65, 66, 71, 74, 74, 79, 79, 79, 82, 87, 102.
	37	12/12	57, 57, 61, 68, 68, 68, 82, 82, 82, 90, 90, 140.

Tableau A48 : Comportement de la tumeur TP4 sur des hôtes syngéniques immunisés ou non. Transplantations par suspensions de cellules viables.

Traitement	Nombre de cellules injectées	N° de greffe	Taux de prise	Dates des décès individuels
TEMOINS	10^5	27	6/6	49, 52, 52, 52, 57, 72.
		28	8/8	35, 74, 81, 81, 84, 84, 91, 91.
		36	10/10	39, 54, 54, 55, 61, 72, 76, 81, 89, 98.
	$5 \cdot 10^4$	36	10/10	39, 46, 55, 72, 72, 76, 81, 89, 89, 98.
IMMUNISES	10^5	28	5/8	75, 81, 81, 81, 91.
		36	7/9	39, 72, 72, 72, 89, 98, 116.
	$5 \cdot 10^4$	36	8/10	39, 46, 61, 61, 72, 98, 98, 116.

Tableau A 49 : Comportement de la tumeur TM3 sur des hôtes immunisés.
5e génération de greffe. Fragments de 1 mm³.

Génotype de l'hôte	Sexe	Taux de prise	Dates des décès individuels
C3H	f	19/20	51, 56, 56, 57, 58, 70, 70, 70, 78, 96, 98, 104, 114, 114, 114, 140, 182, 208, 270
	m	10/10	37, 51, 68, 75, 78, 79, 96, 100, 161, 180
Hybride F ₁ (C3H f x Swiss m)	f	12/12	78, 85, 96, 98, 98, 98, 100, 103, 104, 114, 148, 162
	m	18/18	70, 70, 79, 90, 96, 96, 104, 114, 121, 134, 134, 148, 166, 174, 188, 188, 205, 211
Hybride F ₁ (Swiss f x C3H m)	f	6/19	90, 125, 140, 148, 234, 259
	m	3/8	96, 121, 216

Tableau A50 CBI sur C3H/He non traités - Fragments de 1 mm³.

N° de greffe	Sexe	Taux de prise	Dates des décès individuels
57	f	8/8	Sacrifiées
59	f	10/10	36, 36, 48, 48, 48, 49, 49, 62, 73, 136.
61	f	18/20	25, 25, 25, 25, 25, 34, 34, 34, 34, 37, 37, 37, 41, 48, 53, 56, 79, 104.
63	f	10/10	35, 35, 38, 45, 45, 48, 49, 49, 54, 63.
65	f	21/21	23, 34, 34, 34, 34, 34, 36, 38, 38, 39, 41, 41, 41, 42, 42, 43, 45, 46, 50, 63, 74.
67	f	12/12	25, 27, 29, 29, 32, 39, 42, 48, 51, 60, 60, 60.

Tableau A51 CBI sur C3H/He immunisés - Fragments de 1 mm³.

N° de greffe	Sexe	Taux de prise	Dates des décès individuels
41	f	$\frac{6}{20}$	voir tableau A41
47	f	$\frac{11}{24}$	
57a	m	$\frac{10}{20}$	60, 61, 65, 68, 69, 69, 74, 74, 76, 82.
57b	m	$\frac{17}{24}$	42, 42, 44, 51, 58, 58, 58, 63, 63, 69, 69, 75, 77, 84, 105, 121, 150.
63	m	$\frac{19}{30}$	34, 40, 42, 44, 44, 49, 49, 49, 51, 51, 54, 63, 63, 69, 69, 70, 89, 150, 150.
65a	f	$\frac{18}{20}$	27, 34, 34, 34, 39, 41, 42, 42, 43, 43, 46, 46, 48, 52, 55, 55, 69, 100.
65b	f	$\frac{10}{10}$	47, 47, 47, 49, 49, 56, 56, 57, 68, 70.
67	f	$\frac{11}{16}$	25, 39, 46, 53, 53, 60, 63, 68, 76, 109, 117.
74	f	$\frac{5}{6}$	31, 35, 35, 38, 38.
74	m	$\frac{4}{5}$	49, 57, 58, 72.



Tableau A 52 : Injections d'inoculum croissants de TP₁₀ sur
des Swiss irradiés.

Nombre de cellules viables par animal	N° de greffe	Taux de prise	Dates des décès individuels
5	45	0/6	
10	45	0/7	—
20	45	1/8	79
30	45	1/7	117
30	48	5/6	73, 77, 77, 88, 90.
40	45	0/8	—
40	48	6/6	59, 59, 66, 66, 69, 73.
50	43	6/6	32, 56, 61, 67, 77, 82.
50	48	2/4	48, 61.
80	48	4/4	69, 77, 83, 88.
100	43	6/6	39, 56, 61, 72, 74, 88.
250	49	7/7	22, 63, 67, 67, 72, 88, 115.
625	35	6/6	29, 39, 39, 49, 59, 66.
1000	48	4/4	24, 59, 59, 61.
1250	35	6/6	49, 59, 66, 66, 66, 77.
2500	35	6/6	21, 39, 59, 59, 66, 83.
10'000	35	6/6	41, 43, 59, 59, 77, 78.
100'000	45	8/8	55, 55, 55, 70, 70, 70, 70, 70.
1'000'000	46	6/6	35, 40, 47, 47, 56, 62.
10'000'000	46	6/6	31, 35, 35, 40, 47, 54.

Tableau A 53

injections d'inoculums tumoraux croissants
de TP₁₀ sur des F₁ (Swiss x C₃H) non traités.

Nombre de cellules viables par animal	N° de greffe	Taux de prise	Dates des décès individuels
25	48	0/6	—
50	48	0/6	—
75	48	1/6	129
100	48	3/6	88, 88, 104.
250	48	0/6	—
250	49	5/8	47, 98, 104, 115, 170.
500	48	5/6	104, 108, 115, 122, 129.
625	39	2/8	120, 173.
1000	49	5/8	60, 69, 74, 111, 149.
1250	39	1/8	131.
2500	39	1/8	113.
5000	39	2/8	83, 138.
10'000	38	4/8	96, 132, 181, 226.
50'000	38	3/8	96, 96, 160.
50'000	44	3/5	64, 74, 132.
75'000	43	4/8	60, 102, 113, 118.
100'000	38	1/8	49.
100'000	48	4/8	66, 66, 68, 83.
150'000	43	4/8	68, 133, 205, 205.
250'000	38	4/8	83, 104, 160, 230.
250'000	39	4/10	87, 108, 115, 122.
300'000	43	5/8	68, 80, 81, 95, 131.
500'000	38	4/8	68, 77, 77, 116.
600'000	43	7/8	32, 55, 60, 68, 81, 95, 102.
1'000'000	38	8/8	56, 64, 64, 77, 77, 90, 116, 116.
5'000'000	52	4/4	28, 38, 55, 73.
10'000'000	46	6/6	54, 60, 62, 62, 71, 80.

Tableau A 54

Injectons d'inoculums tumoraux croissants de TP₁₀
sur des F₁ (Swiss x C3H) immunodéprimés.

Nombre de cellules viables par animal	N° de greffe	Taux de prise	Dates des décès individuels
10	48	0/8	—
20	48	5/7	97, 113, 118, 139, 154.
25	46	8/8	66, 67, 67, 67, 73, 76, 76, 80.
50	46	5/8	98, 98, 98, 162, 173.
50	48	1/8	94
100	46	8/8	54, 54, 54, 62, 62, 62, 69, 96.
200	48	7/8	68, 73, 73, 77, 77, 83, 108.
250	45	3/3	54, 63, 106.
250	49	4/4	39, 56, 56, 72.
500	45	4/6	70, 82, 87, 96.
750	45	3/6	82, 87, 131.
1000	43	3/8	81, 102, 117.
1000	49	4/5	53, 63, 67, 81.
2000	45	4/6	82, 82, 87, 106.
4000	45	6/7	63, 65, 70, 70, 73, 96.
5000	43	8/8	67, 69, 74, 74, 75, 84, 84, 95.
10'000	43	7/7	59, 59, 59, 67, 81, 84, 109.
12'500	41	6/6	51, 55, 55, 62, 62, 72.
25'000	41	7/7	33, 43, 55, 62, 63, 63, 63.
50'000	41	18/18	23, 39, 40, 43, 43, 46, 48, 48, 53, 53, 56, 62, 62, 63, 64, 65, 71, 74.
100'000	41	8/8	33, 33, 33, 35, 36, 47, 51, 69.
1'000'000	46	8/8	52, 52, 54, 60, 60, 60, 71, 73.
10'000'000	46	8/8	21, 38, 38, 52, 52, 54, 62, 67.

ACTION DE L'IRRADIATION IN VITRO DE CELLULES SPLENIQUES
SUR LE POUVOIR " NEUTRALISANT " .

Données expérimentales *				Neutralisation avec cellules spléniques			
Tumeur de greffe)	n	n/N	Dose de rayons X	Syngéniques		Hybrides	
				Taux de prise	Latences en jours	Taux de prise	Latences en jours
24 (8e)	50'000	1/480	-	5/5	7, 14, 14, 14, 17	4/5	14, 28, 28, 41
			1.000 r	5/5	14, 14, 14, 14, 18	5/5	14, 16, 16, 16, 18
24 (2e)	100'000	1/2, 4	-	5/5	9, 11, 14, 16, 16	5/5	18, 18, 32, 39, 43
			1.000 r	5/5	14, 14, 14, 18, 20	5/5	18, 18, 23, 25, 25
10 (0e)	50'000	1/480	-	5/5	9, 12, 12, 15, 17	5/5	20, 20, 21, 21, 23
			1.000 r	5/5	10, 10, 10, 10, 14	5/5	14, 17, 17, 17, 20
			2.000 r	5/5	10, 10, 14, 14, 14	5/5	10, 14, 14, 14, 17
10 (2e)	1'000	1/24'000	-	5/5	13, 18, 18, 18, 18	5/5	18, 18, 25, 25, 25
			5.000 r	5/5	18, 18, 18, 18, 18	5/5	18, 18, 18, 18, 18

* n = nombre de cellules tumorales viables injectées à 1 receveur.

N = nombre de cellules spléniques accompagnant n cellules tumorales.

Tableau A 56

Injections d'inoculums tumoraux croissants de TP₁₀
sur des F₁ (Swiss x C₃H) spécifiquement immunisés.

Nombre de Cellules viables par animal	N° de greffe	Taux de prise	Dates des décès individuels
1 000	54	0/10	-
10 000	43	0/11	-
100 000	43	2/9	119, 171
500 000	43	3/10	81, 81, 109
500 000	56	2/9	121, 133
1 000 000	43	5/9	74, 77, 130, 130, 217
5 000 000	44	0/8	-
5 000 000	52	6/7	38, 48, 68, 94, 118, 142
10 000 000	46	0/8	-
10 000 000	54	7/8	40, 47, 51, 61, 64, 75, 96
10 000 000	56	7/10	62, 69, 104, 107, 116, 168, 175
50 000 000	46	7/8	14, 51, 71, 83, 83, 97, 109
100 000 000	46	7/8	51, 56, 83, 97, 100, 114, 116

Tableau A 57 : Injection de plusieurs doses de TP10 sur
des F1 (Swiss x C3H) "pseudo-immunisés",
avec de la rate de Swiss (2 injections 30 et 15 jours
avant la tumeur).

inoculums de cellules spléniques	inoculums de cellules tumorales viables	N° de la greffe	taux de prise	Dates des décès individuels
2 X 500 000	1 000	54	3/10	93, 116, 165
2 X 38 000 000	5 000 000	52	7/7	48, 59, 60, 73, 73, 73, 85
2 X 500 000	5 000 000	52	7/7	48, 48, 55, 61, 83, 66, 66
2 X 500 000	10 000 000	54	10/10	50, 50, 57, 62, 67, 81, 81, 88, 93, 96

Tableau A 58 : Transplantation par fragments de la tumeur L02

Génotype de l'hôte	Traitement de l'hôte	N° de greffe	Taux de prise	Dates des décès individuels
C 57 Br	aucun	6 et 13e	44/44	Voir tableau A 14
	immunisé	6	18/19	44, 44, 44, 44, 48, 48, 53, 53, 53, 55, 62, 62, 67, 67, 69, 72, 72, 76
		13	41/42	28, 36, 38, 42, 42, 45, 46, 46, 50, 52, 52, 52, 56, 56, 56, 56, 56, 56, 56, 56, 58, 58, 60, 61, 61, 64, 65, 68, 69, 75, 76, 76, 82, 82, 84, 84, 89, 90, 92
F1 (Swiss x C57Br)	aucun	6 et 13	40/40	Voir tableau A 16
	immunisé	6 et 13	29/46	Voir tableau A 40
F1 (C3H x C57 Br)	aucun	6 et 13	24/24	Voir tableau A 15
	immunisé	6	5/5	19, 44, 67, 82, 86
		13	15/15	42, 43, 44, 50, 51, 56, 58, 69, 69, 72, 72, 75, 76, 82, 89

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALEXANDER, P.
Immunotherapy of leukemia : the use of different classes of immune lymphocytes.
Cancer Res. 27 2521-2526 (1967)
- 2 - ALEXANDER, P.
Immunotherapy of cancer : experiments with primary tumours and syngeneic tumour grafts.
Progr. Exp. Tumor Res. 10 22-71 (1968)
- 3 - ALEXANDER, P.
p 315 in "Immune surveillance".
R. T. Smith et M. Landy, eds ; Academic Press, New-York 1970
- 4 - ALEXANDER, P.
Prospects for immunotherapy of cancer : experience in experimental systems.
Brit. Med. Journal 4 484-486 (1970)
- 5 - ALEXANDER, P. CONNELL, D.I. MIKULSKA, Z. B.
Treatment of a murine leukemia with spleen cells or sera from allogeneic mice immunized against the tumor.
Cancer Res. 26 1508-1515 (1966)
- 6 - ALEXANDER, P. DELORME, E.J. HALL, J.G.
The effect of lymphoid cells from the lymph of specifically immunized sheep on the growth of primary sarcomata in rats.
Lancet, may, pp 1186-1189 (1966)
- 7 - ALLEN, S.L.
Linkage relations of the genes histocompatibility-2 and fused tail, brachy-ury and kinky tail in the mouse as determined by tumor transplantation.
Genetics 40 627-650 (1955)
- 8 - AMIEL, J.L.
L'incompatibilité liée au sexe.
Rev. Franc. Etudes Clin. Biol. 3 1943-1944 (1958)
- 9 - AMIEL, J.L.
Immunothérapie active non spécifique par le B.C.G. de la leucémie virale E - mâle G2 chez des receveurs isogéniques.
Rev. Franc. Etudes Clin. Biol. 12 912-914 (1967)
- 10 - AMIEL, J.L. MATHE, G.
Conditions favorables aux greffes. Méthodes de conditionnement pour les greffes incompatibles.
pp 55-84 in "La greffe, aspects biologiques et cliniques".
G. Mathé et J. L. Amiel, eds ; Masson, Paris 1962
- 10a - AMIEL, J.L. SCHNEIDER, M.
Etudes immunologiques dans la maladie de Hodgkin.
Bull. Cancer 58 9-20 (1971)
- 11 - AMIEL, J.L. SEMAN, G. MATSUKURA, M. MATHE, G.
Essai de prévention du syndrome secondaire des radiochimères hématopoïétiques par irradiation des donneurs incompatibles.

12 - ANDERVONT, H.B.

Influence of hybridization upon natural resistance of mice to progressive growth of sarcoma 37.

J. Nat. Cancer Inst. 2 1-6 (1941)

13 - AOKI, T. BOYSE, E.A. OLD, L.J.

Occurrence of natural antibody to the G (Gross) leukemia antigen in mice.

Cancer Res. 26 1415-1419 (1966)

14 - APFFEL, C. A. ARNASON, B. G. PETERS, J.H.

Induction of tumour immunity with tumour cells treated with iodoacetate.

Nature 209 694-696 (1966)

15 - APTEKMAN, P.M. LEWIS, M.R.

Evidence of resistance to tumor graft in early stages of induced oncolysis.

J. Immunol. 66 361-364 (1951)

16 - ARON, M. MARESCAUX, J. PETROVIC, A.

Greffes homoplastiques chez les mammifères.

pp 25 in : "Colloque International sur la Biologie des Homogreffes", CNRS, Paris 1958

17 - ARQUILLA, E.R. FINN, J.

Genetic control of combining sites of insulin antibodies produced in guinea pigs.

J. Exp. Med. 122 771-785 (1965)

18 - ARQUILLA, E. R. OOMS, H. FINN, J.

Genetic differences of combining sites of insulin antibodies and importance of C-terminal portion of the A chain to biological and immunological activity of insulin.

Diabetologia 2 1-13 (1966)

19 - ATTIA, M. A. DEOME, K.B. WEISS, D.W.

Immunology of spontaneous mammary carcinomas in mice. II Resistance to a rapidly and slowly developing tumor.

Cancer Res. 25 451-457 (1965)

20 - AX, W. MALCHOW, H. ZEISS, I. FISCHER, H.

The behaviour of lymphocytes in the process of target cell destruction in vitro.

Exp. Cell. Res. 53 108-116 (1968)

21 - BAILEY, D. W.

Allelic forms of a gene controlling the female immune response to the male antigen in mice.

Transplantation 11 426-428 (1971)

22 - BAILEY, D. W. HOSTE, J.

A gene governing the female immune response to the male antigen in mice.

Transplantation 11 404-407 (1971)

23 - BALDWIN, R. W. BARKER, C.R.

Antigen deletions in carcinogen-induced rat hepatoma.

Nature 214 292-293 (1967)

- 24 - BALNER, H. DERSJANT, H.
Neonatal thymectomy and tumor induction with methylcholanthrene in mice.
J. Nat. Cancer Inst. 36 513-521 (1966)
- 25 - BALNER, H. OLD, L.J. CLARKE, D.A.
Accelerated rejection of male skin isografts by female C57 Bl mice
infected with Bacillus Calmette Guerin (BCG).
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 109 58-62 (1962)
- 26 - BARNES, A.D. COOPER, B.T.
The genetic control of histocompatibility isoantigens.
Immunology 17 429-435 (1969)
- 27 - BARNES, A.D. KROHN, P.L.
The estimation of the number of histocompatibility genes controlling the
successful transplantation of normal skin in mice.
Proc. Roy. Soc. B. 146 505-526 (1956)
- 28 - BARNES, D. W. H. FORD, C.E. ILBERY, P.L.T. KOLLER, P.C.
LOUTIT, J. F.
Tissue transplantation in the radiation chimera.
J. Cell. Comp. Physiol. 50 (suppl. 1) 123-138 (1957)
- 29 - BARRETT, M.K. DERINGER, M.K.
An induced adaptation in a transplantable tumor of mice.
J. Nat. Cancer Inst. 11 51-59 (1950)
- 30 - BARRETT, M.K. MORGAN, W.C.
Maternal influence on growth rate of transplantable tumor in hybrid mice.
J. Nat. Cancer Inst. 10 81-88 (1949)
- 31 - BARSKI, G. FAKAN, F. BELEHRADEK, J.
Comportement mutuel des cellules humaines normales et cancéreuses en
cultures mixtes in vitro.
Bull. Cancer 55 39-50 (1968)
- 32 - BARSKI, G. SORIEUL, S. CORNEFERT, F.
Production dans des cultures in vitro de deux souches cellulaires en
association, de cellules à caractère "hybride".
C.R. Acad. Sci. 256 1825-1827 (1960)
- 33 - BARTLETT, G.L.
Antigenicity of sarcomas derived from "spontaneous transformation" of
cells cultured in diffusion chambers.
Proc. Am. Ass. Cancer Res. II 5 (1970)
- 34 - BASOMBRIIO, M.A.
Search for common antigenicities among twenty five sarcomas induced by
methylcholanthrene.
Cancer Res. 30 2458-2462 (1970)
- 35 - BENNETT, B.
Specific suppression of tumor growth by isolated peritoneal macrophages
from immunized mice.
J. Immunol. 95 656-664 (1965)

- 36 - BERGER, M. LILLY, F.
Genetic factors in the rejection of allogeneic bone marrow grafts.
Proc. Am. Ass. Cancer Res. 11 8 (1970).
- 37 - BERGHEDEN, C. HELLSTRÖM, K. E.
Studies on allogeneic inhibition. II - Inhibition of mouse tumor cells growth by in vitro contact with cells containing foreign H2 antigens.
Int. J. Cancer 1 361-369 (1966)
- 38 - BERKE, G. GINSBURG, H. FELDMANN, M.
Graft reaction in tissue culture. III - Effect of phytohemagglutinin.
Immunology 16 659-667 (1969)
- 39 - BERKE, G. GINSBURG, H. YAGIL, G. FELDMAN, M.
Graft reaction in cell culture.
Israël J. Med. Sci. 5 135-150 (1969)
- 40 - BERRIAN, J. H. Mc KHANN, C. F.
Strength of histocompatibility antigens
Ann. N. Y. Acad. Sci. 87 106-111 (1960)
- 41 - BERRIAN, J. H. Mc KHANN
Transplantation immunity involving the H3 locus : graft survival times.
J. Nat. Cancer Inst. 25 111-123 (1960)
- 42 - BETZ, E. H.
Immunisation de souris C57 Bl par un sarcome spontané provenant d'une souris de même race.
Congrès et Colloques Université de Liège 12 400-413 (1959)
- 43 - BILLINGHAM, R. E.
The induction of tolerance of homologous tissue grafts pp 87-106 in :
"Transplantation of tissues and cells"
R. E. Billingham et W. H. Silvers, eds, Wistar Institute Press,
Philadelphie, 1961
- 44 - BILLINGHAM, R. E.
Transfer of transplantation immunity ("adoptive immunity") pp 107-110
in : "Transplantation of tissues and cells"
R. E. Billingham and W. K. Silvers, eds, Wistar Institute Press,
Philadelphie, 1961
- 45 - BILLINGHAM, R. E. MEDAWAR, P. B.
The technique of free skin grafting in mammals.
J. Expl. Biol. 28 385-402 (1951)
- 46 - BILLINGHAM, R. E. SILVERS, W. K.
Inbred animals and tissue transplantation.
Plastic and Reconstructive Surgery (Transplantation Bulletin) 23
399-406 (1959)
- 47 - BILLINGHAM, R. E. BRENT, L. MEDAWAR, P. B.
Quantitative studies on the tissue transplantation immunity. III - Actively acquired tolerance.
Phil. Trans. Royal Soc. London 239 357-414 (1956)

- 48 - BILLINGHAM, R.E. KROHN, P.L. MEDAWAR, P.B.
Effect of cortisone on survival of skin homografts.
British. Med. J. 1 1157-1163 (1951)
- 49 - BILLINGHAM, R.E. BRENT, L. MEDAWAR, P.B. SPARROW, E.M.
Quantitative studies on tissue transplantation immunity. I - The survival times of skin homografts exchanged between members of different inbred strains of mice.
Proc. Roy. Soc. B. 143 43-58 (1954)
- 50 - BIOZZI, G. HALPERN, B.N. BINAGHI, R.
The competitive effect of normal serum protein from various animal species on antibody fixation in passive cutaneous anaphylaxis in the guinea pig.
J. Immunol. 82 215-218 (1959)
- 51 - BIOZZI, G. STIFFEL, C. HALPERN, B.N. MOUTON, D.
Effet de l'inoculation du bacille de Calmette-Guérin sur le développement de la tumeur ascitique d'Ehrlich chez la souris.
C. R. Soc. Biol. 153 987-989 (1959)
- 52 - BIOZZI, G. STIFFEL, C. HALPERN, B.N. MOUTON, D.
Recherches sur le mécanisme de l'immunité non-spécifique produite par les mycobactéries.
Rev. Fr. Etudes Clin. Biol. 5 876-890 (1960)
- 53 - BITTNER, J.J.
A review of genetic studies on the transplantation of tumors.
J. of Genetics 31 471-487 (1935)
- 54 - BITTNER, J.J.
Some possible effects of nursing on the mammary gland tumour incidence in mice.
Science 84 162 (1936)
- 55 - BITTNER, J.J.
The milk influence in tumor formation.
pp 321-324 in : "Biology of the Laboratory mouse", 1st edition.
G. D. Snell, ed. ; Blackiston Co ; New-York 1941
- 55a - BLAIR, P.B.
Search for cross-reacting antigenicity between mammary tumor, virus-induced mammary tumors and embryonic antigens : effect of immunization on development of spontaneous mammary tumors.
Cancer Res. 30 1199-1202 (1970)
- 56 - BLOOM, E.T.
Quantitative detection of cytotoxic antibodies against tumor-specific antigens of murine sarcomas induced by 3-methylcholanthrene.
J. Nat. Cancer Inst. 45 443-453 (1970)
- 57 - BOON, E.U.
Studies with transplantable Ak4 mouse leukemia. I - Susceptibility of 6 heterologous strains of mice after X-irradiation.
Radiation Res. 5 450-458 (1956)
- 58 - BOYSE, E.A.
The fate of mouse spleen cells transplanted into homologous and F₁ hybrid hosts.
Immunology 2 170-181 (1959)

- 59 - BOYSE, E.A.
p 481 in : "Immune surveillance", R.T. Smith, M. Landy, eds.
Academic Press, New-York, 1970
- 59a - BOYSE, E.A. OLD, L.J. STOCKERT, E. SHIGENO, N.
Genetic origin of tumor antigens
Cancer Res. 28 1280-1287 (1968)
- 60 - BRAWN, R.J.
Possible association of embryonal antigen (s) with several primary
3 - methylcholanthrene-induced murine sarcomas.
Int. J. Cancer 6 245-249 (1970)
- 61 - BRENT, L. MEDAWAR, P.
Quantitative studies of tissue transplantation immunity. VII - The effects
of irradiation.
Proc. Roy. Soc. B. 165 413-423 (1966)
- 62 - BRUNNER, K.T. MAUEL, J. SCHINDLER, R.
In vitro studies of cell-bound immunity induced by tumor allografts ;
inhibitory effects of isoantibody.
pp 297-305 in : "Germinal centers in immune responses"
Symp. Univ. Bern ; Springer, Berlin, 1966
- 63 - BRUNNER, K.T. MAUEL, J. SCHINDLER, R.
Inhibitory effect of isoantibody on in vivo seinsitization and on the in vitro
cytotoxic action of immune lymphocytes.
Nature 213 1246-1247 (1967)
- 64 - BUBENIK, J. ADAMCOVA, B. KOLDOVSKY, P.
Changes in the antigenicity of tumours passaged against immunoselective
pressure.
pp. 403-408 in : "Genetic variations in somatic cells"
J. Klein, M. Vojtiskova, V. Zeleny, eds ; Academia, Prague, 1967
- 65 - BURG, C. OTH, D.
L'"Effet hybride"
Revue Franc. Etudes Clin. et Biol. 12 761-766 (1967)
- 66 - BURNET, F.M.
Immunological recognition of self.
Science 133 307-311 (1961)
- 66a - BURNET, F.M.
A certain symmetry : histocompatibility antigens compared with immunocyte
receptors.
Nature 226 123-126 (1970)
- 67 - BUTTLE, G.A.H. FRAYN, A.
Effect of previous injection of homologous embryonic tissue on the growth
of certain transplantable mouse tumors.
Nature 215 1495-1497 (1967)
- 68 - BUSSARD, A.E.
Antibody formation in non immune mouse peritoneal cells after incubation
in gum containing antigens.
Science 153 887-888 (1966)
- 69 - CALDWELL, B.V. WRIGHT, P.A.
Neoplasm transplantation inhibition by uninvolved lymph tissue.
Nature 212 1501 (1966)

- 71 - CATER, D.B. WALDMANN, H.
The effect on the growth of BP8 ascites tumour in C3H/C57 F₁ or C3H mice of "lymphocyte preparation" from C57 mice injected with BP8 cells and Freund's adjuvant.
Brit. J. Cancer 21 124-136 (1967)
- 72 - CELADA, F. WELSHONS, W.J.
Demonstration of F1 hybrid antiparent immunological reaction.
Proc. Nat. Acad. Sci. 48 326-331 (1962)
- 73 - CELADA, F. WELSHONS, W.J.
An immunogenetic analysis of the male antigen in mice utilizing animals with an exceptional chromosome constitution.
Genetics 48 139-151 (1963)
- 74 - CHERNYAKHOVSKAYA, I.Y. KADAGHIDZE, Z.G. SVET-MOLDAVSKY, G.J.
Effect of syngeneic and allogeneic lymphocytes on L cells and mouse embryo-fibroblasts in vitro.
Nature 214 1229-1230 (1967)
- 75 - CHERNYAKHOVSKAYA, I.Y. KADAGHIDZE, Z.G. SLAVINA, H.G. DOOK, I.L. SVET-MOLDAVSKY, G.J.
Dynamics of interaction between allogeneic immune and non-immune lymphocytes and target cells in tissue culture.
Folia Biologica 16 336-346 (1970)
- 76 - CHOQUET, C. CHAUAUDRA, N. MALAISE, E.
The influence of allogeneic inhibition and tumour age on the kinetics of L 1210 leukaemia in vivo.
Europ. J. Cancer 6 373-378 (1970)
- 77 - CHU, E.H.Y. STJERNSWÄRD CLIFFORD, P. KLEIN, G.
Reactivity of human lymphocytes against autochthonous and allogeneic normal and tumor cells in vitro.
J. Nat. Cancer Inst. 39 595-617 (1967)
- 78 - CLAMAN, H.N. CHAPERON, E.A. HAYES, L.L.
Thymus-marrow immunocompetence. IV- The growth and immunocompetence of transferred marrow, thymus and spleen cells in parent and F1 hybrid mice.
Transplantation 7 87-98 (1969)
- 79 - COMMITTEE ON STANDARDIZED NOMENCLATURE FOR INBRED STRAINS OF MICE
Standardized nomenclature for inbred strains of mice, Second listing.
Cancer Res. 20 145-169 (1960)
- 80 - COSGROVE, Jr G.E. UPTON, A.C. SCHWARTZ, E.E. CONGDON, C.C. MAKINODAN, T.
Effects of immunized parental strain bone-marrow on lethally irradiated F₁ hybrid mice.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 100 417-420 (1959)
- 81 - COUNCE, S. SMITH, P. BARTH, R. SNELL, G.
Strong and weak histocompatibility gene differences in mice and their role in the rejection of homografts.
Ann. Surgery 144 198-204 (1956)

- 82 - CUDKOWICZ, G.
Evidence for immunization of F1 hybrid mice against parental transplantation antigens.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 107 968-972 (1961)
- 83 - CUDKOWICZ, G.
Hybrid resistance to parental hematopoietic cell grafts : implications for marrow chimeras.
pp 207-219 in : "La greffe des cellules hématopoïétiques allogéniques",
Mathé, G. ; Amiel, J.L. , Schwartzenberg, L. eds.
C.N.R.S. Paris, 1965
- 84 - CUDKOWICZ, G.
Sex associated hybrid resistance to parental marrow grafts.
Fed. Proc. 24 637 (1965)
- 85 - CUDKOWICZ, G.
The immunogenetic basis of hybrid resistance to parental marrow grafts.
Wistar Inst. Symp. Monogr. 3 37-56 (1965)
- 86 - CUDKOWICZ, G.
Hybrid resistance to parental grafts of hematopoietic and lymphoma cells
pp 661-688 in : "The proliferation and spread of neoplastic cells".
Williams and Wilkins co, Baltimore, 1968
- 87 - CUDKOWICZ, G.
Hybrid resistance and parental specific transplantation antigens.
pp 193-202 in : "International Convocation on Immunology, Buffalo, 1968".
Rose, N.R. and Milgrom, F. eds ; Karger, Basel, 1969
- 88 - CUDKOWICZ, G. STIMPFLING, J.H.
Hybrid resistance to parental marrow grafts : association with the
K region of H2.
Science 144 1339-1340 (1964)
- 89 - CUDKOWICZ, G. STIMPFLING, J.H.
Deficient growth of C57 Bl marrow cells transplanted in F1 hybrid mice.
Association with histocompatibility-2 locus.
Immunology 7 291-306 (1964)
- 90 - CUDKOWICZ, G. STIMPFLING, J.H.
Immunological basis for deficient growth of C57 Bl/10 parental marrow in
F1 hybrid hosts.
Fed. Proc. 23 202 (1964)
- 91 - CUDKOWICZ, G. STIMPFLING, J.H.
Induction of immunity and unresponsiveness to parental marrow grafts in
adult F1 hybrid mice.
Nature 204 450-453 (1964)
- 92 - CUDKOWICZ, G. STIMPFLING, J.H.
Hybrid resistance controlled by H2 region : correction of data .
Science 147 1056 (1965)

- 93 - CUÉNOT, L. MERCIER, L.
Etudes sur le cancer des souris. L'hérédité de la susceptibilité à la greffe cancéreuse.
C.R. Acad. Sciences 150 1443-1446 (1910)
- 94 - DAVIDSOHN, I. STERN, K.
Heterohemoantibodies in inbred strains of mice. II - Immune agglutinins and hemolysins for sheep and chicken red cells.
J. Immunol. 72 216-223 (1954)
- 95 - DECKERS, C.
Modifications antigéniques d'un hépatome transplantable chez le rat.
Acta Union Intern. Contre Cancer 19 172-174 (1963)
- 96 - DELORME, E. J. ALEXANDER, P.
Treatment of primary fibrosarcoma in the rat with immune lymphocytes.
Lancet, July pp 117-120 (1964)
- 97 - DELORME, E.J. HODGETT, J. HALL, J.G. ALEXANDER, P.
The cellular immune response to primary sarcomata in rats. I - The significance of large basophilic cells in the thoracic duct lymph following antigenic challenge.
Proc. Roy. Soc. B. 174 229-236 (1969)
- 98 - DEMPSTER, X.J. LENNOX, B. BOAG, J. W.
Prolongation of survival of skin homotransplants in the rabbit by irradiation of the host.
Brit. J. Exp. Path. 31 670-679 (1950)
- 99 - DENTON, P.M. SYMES, M.O.
Observation on the changing behaviour of AKR mouse lymphomas serially transplanted in the strain of origin.
Immunology 15 371-380 (1968)
- 100 - DE VRIES, M. J. VOS, O.
Treatment of mouse lymphosarcoma by total body X irradiation and by injection of bone marrow and lymph node cells.
J. Nat. Cancer Inst. 21 1117-1129 (1958)
- 101 - DEZFULIAN, M. LAVRIN, D.H. SHEN, A. BLAIR, P.B. WEISS, D. W.
Immunology of spontaneous mammary carcinomas in mice : studies on the nature of the protective antigens.
pp 365-388 in : "20th Annual Symposium on Fundamental Cancer Research", Williams et Wilkins Co, Baltimore, 1967
- 102 - DIXON, F.J. TALMAGE, D.W. MAURER, P.H.
Radiosensitive and radioresistant phases in antibody responses.
J. Immunol. 68 693-700 (1952)
- 103 - DONNER, M. BURG, C.
Influence de la quantité d'antigène sur l'immunité induite par les antigènes spécifiques de tumeurs murines syngéniques.
C. R. Soc. Biol. 164 1832-1836 (1970)

- 104 - DONNER, M. OTH, D. BURG, C.
Effet du B.C.G. sur l'immunité induite par une tumeur isologue dans sa souche d'origine et chez des hybrides F1.
C. R. Soc. Biol. 161 1661-1664 (1967)
- 105 - DONNER, M. OTH, D. BURG, C.
Anomalies de la courbe dose-réponse d'animaux syngéniques à l'inoculation d'un petit nombre de cellules tumorales.
C.R. Soc. Biol. 163 1584-1586 (1969)
- 106 - DONNER, M. OTH, D. BURG, C.
Action d'un polysaccharide de *Proteus* sur l'immunité développée dans sa souche d'origine par un sarcome murin chimio-induit.
p 190 in : "Res. 10ème Congrès Cancer, Houston"(1970)
- 107 - DONNER, M. OTH, D. VALLIER, D. BURG, C.
Analyse quantitative in vivo des réactions immunitaires dirigées contre les antigènes associés à des tumeurs murines solides.
Int. J. Cancer 9 30-38 (1972)
- 108 - DUMONDE, D.C. WOLSTENCROFT, R.A. PANAYI, G.S.
MATTHEW, M. MORLEY, J. HOWSON, W.T.
Lymphokines : non antibody mediators of cellular immunity by lymphocyte activation.
Nature 224 38-42 (1969)
- 109 - DUPLAN, J.F.
Influence de la compatibilité cellulaire sur la régénération leucocytaire provoquée par l'injection de cellules hémopoïétique à des souris irradiée in toto.
C. R. Soc. Biol. 151 838-840 (1957)
- 110 - DUPLAN, J. F.
Greffes de tumeurs.
pp 127-157 in : "La greffe, aspects biologiques et cliniques"
G. Mathé et J. L. Amiel, eds ; Masson, Paris 1962
- 111 - DUPLAN, J.F.
Immunologie des radiochimères
Actions chimiques et Biologiques des Radiations 12 199-254 (1968)
- 112 - DUTTON, R.W.
Further studies of the stimulation of DNA synthesis of spleen cells suspensions by homologous cells in inbred strains of mice and rats.
J. Exp. Med. 122 759-770 (1965)
- 113 - EICHWALD, E.J. SILMSER, C.R. WEISSMAN, L.
Sex-linked rejection of normal and neoplastic tissue. I - Distribution and specificity.
J. Nat. Cancer Inst. 20 563-575 (1958)
- 114 - EICHWALD, E. WETZEL, B. LUSTGRAAF, F.
On the hybrid effect in skin grafting.
Transplantation 3 764-766 (1965)
- 115 - ELLMAN, L. GREEN, I. MARTIN, W. J.
Histocompatibility genes, immune responsiveness, and leukaemia.
Lancet 1 1104-1106 (1970)
- 115a - FALCONER, D.S.
Introduction to quantitative genetics.
366 pages, Oliver et Boyd Ltd, Edinburgh, 1961

- 116 - FELDMAN, J.D. LEE, S.
Renal transplantation in rats. I - Allogeneic recipients
J. Exp. Med. 126 783-794 (1967)
- 117 - FELDMAN, M. YAFFE, D.
Immunogenetic studies on X-irradiated mice treated with hematopoietic cells and grafted with tumor tissues.
J. Nat. Cancer Inst. 23 109-131 (1959)
- 118 - FIALKOW, P.J.
Chromosomal breakage induced by extracts of human allogeneic lymphocytes.
Science 155 1676-1677 (1967)
- 119 - FISHER, B. SOLIMAN, O. FISHER, E.R.
Antilymphocyte serum and allogeneic inhibition.
Cancer Res. 30 66-68 (1970)
- 120 - FISHER, B. SOLIMAN, O. FISHER, E.R.
Further observations concerning effects of antilymphocyte serum on tumor growth : with special reference to allogeneic inhibition.
Cancer Research 30 2035-2042 (1970)
- 121 - FLOERSHEIM, G.L.
Facilitation of tumour growth by Bacillus Pertussis.
Nature 216 1235-1236 (1967)
- 122 - FOLEY, E.J.
Immunity of C3H mice to lymphosarcoma 6 - C3H - Ed following regression of the implanted tumor.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 80 675-677 (1952)
- 123 - FOLEY, E.J.
Antigenic properties of methylcholanthrene induced tumors in mice of the strain of origin.
Cancer Res. 13 835-837 (1953)
- 124 - FOX, A.S.
Genetics of tissue specificity.
Ann. N.-Y. Acad. Sci. 73 611-634 (1958)
- 125 - FOX, A. S. WHITE, T.B.
Immunogenetic studies of Drosophila melanogaster. III - Further evidence of genic interaction in the determination of antigenic specificity.
Genetics 38 152-167 (1953)
- 125a - FRANZL, R.E. Mc MASTER, P.D.
The primary immune response in mice. I - The enhancement and suppression of hemolysin production by bacterial endotoxin.
J. Exp. Med. 127 1087-1107 (1968)
- 126 - FURTH, J. KAHN, M.C.
The transmission of leukaemia of mice with a single cell.
Am. J. Cancer 31 276-282 (1937)
- 127 - FUJI, F. ZALESKI, M. MILGROM, F.
Immune response to alloantigens of thymus studied in mice with plaque assay.
J. Immunol. 106 56-64 (1971)

- 128 - GALTON, M.
Factors involved in the rejection of skin transplantation across a weak histocompatibility barrier : gene dosage, sex of recipient, and nature of expression of histocompatibility genes.
Transplantation 5 154-168 (1967)
- 129 - GASSER, D.L.
Genetic control of the immune response in mice. I - Segregation data and localization to the fifth linkage group of a gene affecting antibody production.
J. Immunol. 103 66-60 (1969)
- 130 - GASSER, D.L. SILVERS, W.K.
Genetic control of the immune response in mice. III - An association between H2 type and reaction to H-Y.
J. Immunol. 106 875-876 (1971)
- 131 - GENGOZIAN, N. MAKINODAN, T.
Relation of primary antigen injection to time of irradiation on antibody production in mice.
J. Immunol. 80 189-197 (1958)
- 132 - GLOBERSON, A. AUERBACH, R.
Primary immune reactions in organ culture.
Science 149 991-993 (1965)
- 133 - GLOBERSON, A. FELDMAN, M.
Antigenic specificity of Benzo (a) pyrene induced sarcomas.
J. Nat. Cancer Inst. 32 1229-1243 (1964)
- 134 - GLYNN, J.P. HUMPHREYS, S.R. TIRVERS, G. BIANCO, A.R. GOLDIN, A.
Studies on immunity to leukaemia L 1210 in mice.
Cancer Res. 23 1008-1015 (1963)
- 135 - GOLDFEDER, A.
Induced resistance in inbred homozygous rats to a lymphosarcoma autogenous of the strain.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 59 104-109 (1945)
- 136 - GOLDIN, A. HUMPHREYS, S.R.
Studies on immunity in mice surviving systemic leukaemia L 1210.
J. Nat. Cancer Inst. 24 283-300 (1960)
- 137 - GOLDSTEIN, D.J. SKOWRON-CENDZRAK, A. WICHER, K.
Antibody production by transferred lymphoid cells : inhibition by competition of antigens.
Immunology 9 409-415 (1965)
- 138 - GOODMAN, J.W.
A search for parental antigens not expressed in F1 hybrid mice.
Transplantation 3 190-201 (1965)

- 139 - GOODMAN, J.W. BOSMA, G.C.
Attempts to immunize F1 hybrid mice against their parents.
Immunology 13 125-140 (1967)
- 140 - GOODMAN, J.W. CONGDON, C.C.
Blood mixtures in irradiated mice. Effect of blood injections on bone marrow transplantation in lethally irradiated mice.
Arch. Path. 72 18-26 (1961)
- 141 - GOODMAN, J.W. MATHEWS
Erythropoiesis in chimeric mice of several donor-host combinations.
Amer. J. Physiol. 210 563-568 (1966)
- 142 - GOODMAN, J.W. WHEELER, H.B.
Modification of poor growth of parental marrow cells in F1 hybrid mice.
Nature 211 1420-1421 (1966)
- 143 - GOODMAN, J.W. WHEELER, H.B.
Factors that modify poor growth of parental marrow cells in F1 hybrid mice.
pp 427-430 in : "Advance in Transplantation".
J. Dausset, J. Hamburger and G. Mathé, eds. Munksgaard, Copenhagen, 1968
- 144 - GORDON, J. DAVID-FARIDY, M.F. Mc LEAN, L.D.
Transfer of transplantation immunity by leukocytes sensitized in vitro.
Transplantation 5 1030-1039 (1967)
- 145 - GORER, P.A.
The role of antibodies in immunity to transplanted leukaemia in mice.
J. Path. Bact. 54 51-65 (1942)
- 146 - GORER, P.A.
The significance of studies with transplanted tumours.
Brit. J. Cancer 2 103-107 (1948)
- 147 - GORER, P.A.
Some recent data on the H2 system in mice.
pp 26-33 in : "Biological Problems of Grafting".
F. Albert and G. Lejeune-Ledant, eds ; Blackwell, Oxford, 1959
- 148 - GORER, P.A.
Transplantese.
Ann. N.-Y. Acad. Sci. 87 604-607 (1960)
- 149 - GORER, P.A. AMOS, D.B.
Passive immunity in mice against C57 Bl leukemia EL 4 by means of iso-immune serum.
Cancer Res. 16 338-343 (1956)
- 150 - GORER, P.A. BOYSE, A.
Pathological changes in F1 hybrid mice following transplantation of spleen cells from donors of the parental origin.
Immunology 2 182-193 (1959)

- 151 - GORER, P.A. LOWITT, J.F. MICKLEM, H.S.
Proposed revisions of "transplacental".
Nature 189 1024-1025 (1961)
- 152 - GORER, P.A. TUFFREY, M. BATCHELOR, J.R.
Serological studies on the X antigens
Ann. N.Y. Acad. Sci. 101 5-11 (1962)
- 153 - GREEN, H.N. ANTHONY, H.M. BALDWIN, R.W.
WESTROP, J.W.
An immunological approach to cancer.
321 pages. Butterworth, London, 1967
- 154 - GRANGER, G.A. KOLB, W.P.
Lymphocyte in vitro cytotoxicity: mechanism of immune and non-immune
small lymphocyte mediated L cell destruction.
J. Immunol. 101 111-120 (1968)
- 155 - GRANGER, G.A. WEISER, R.S.
Tumor-graft target cells: specific destruction in vitro by contact interaction
with lymphocytes.
Science 145 1427-1429 (1964)
- 156 - GRANGER, G.A. WILLIAMS, T.W.
Lymphocyte cytotoxicity in vitro: activation and release of a cytotoxic
factor.
Nature 218 1253-1254 (1968)
- 157 - GRANGER, G.A. GRACE, S.J. WILLIAMS, T.W. KOLB, W.P.
Lymphocyte in vitro cytotoxicity: specific release of lymphotoxin-like
material from tuberculin sensitive lymphoid cells.
Nature 220 1155-1157 (1969)
- 158 - GROSS, L.
Intradermal immunization of C3H mice against a sarcoma that originated
in an animal of the same line.
Cancer Res. 3 326-333 (1943)
- 159 - GROSS, L.
Sensitization of newborn mice of an otherwise apparently "resistant"
strain to melanoma and leukemia.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 73 245-248 (1950)
- 160 - HALL, J. A.
Demonstration von Krebs. Die künstlich erzeugten Carcinomen.
Year. Congr. I. int. Med. 36 Congr., p 269 (1889)
- 161 - HILDRE, J.R.S.
The detection of antigens was an abnormal genetic determination.
J. Genetics 34 54-55 (1956)
- 162 - HALPERN, B.N. BICZZI, G. STIFFEL, C. MOUTON, D.
Corrélation entre l'adjuvant pyrogénique ou système réticulo-endothélial
et la production d'anticorps anti-tuméurs.
C. R. Soc. Biol. 152 751-751 (1958)

- 163 - HALPERN, B.N. BIOZZI, G. STIFFEL, C. MOUTON, D.
Effet de la stimulation du système réticuloendothélial par l'inoculation du bacille de Calmette-Guérin sur le développement de l'épithélioma atypique T 8 de Guérin chez le rat.
C.R. Soc. Biol. 153 919-923 (1959)
- 164 - HARDER, F.H. Mc KHANN, C.F.
Demonstration of cellular antigens on sarcoma cells by an indirect ¹²⁵I - labelled antibody technique.
J. Nat. Cancer Inst. 40 231-241 (1968)
- 165 - HARRIS, T.N. HARRIS, S. BEALE, H.D. SMITH, J.J.
Studies on the transfer of lymph node cells. IV - Effects of X irradiation of recipient rabbits on the appearance of antibody after cell transfer.
J. Exp. Med. 100 289-300 (1954)
- 166 - HASEK, M. IVANYI, J. BUBENIK, J. KOLDOVSKY, K.
The significance of molecular characterisation of serum antibodies in transplantation and tumor immunity.
Ann. N.-Y. Acad. Sci. 129 787-792 (1966)
- 167 - HAUSCHKA, T.S. FURTH, J.
The pathophysiology and immunogenetics of transplantable leukaemia.
pp 87-120 in : "The leukaemias, etiology, pathophysiology and treatment".
Rebuck, J. W. ; Bethel, F.H. ; Monto, R.W., eds, Academic Press, New-Yord 1957
- 168 - HAUSCHKA, T.S. HOLDRIDGE, B.A.
A cytogenetic approach to the Y-linked histocompatibility antigen of mice.
Ann. N.-Y. Acad. Sci. 101 5-1 (1962)
- 169 - HAUSCHKA, T.S. KVEDAR, B.J. GRINNEL, S.T. AMOS, D.B.
Immunoselection of polyploids from predominantly diploid cell populations.
Ann. N.-Y. Acad. Sci. 63 683-705 (1956)
- 170 - HÄYRI, P. DEFENDI, Y.
Mixed lymphocyte culture produce effector cells : model in vitro for allograft rejection.
Science 168 133-135 (1970)
- 171 - HAYWOOD, G.R. Mc KHANN, C.F.
Antigenic specificities on murine sarcoma cells. Reciprocal relationship between normal transplantation antigens (H2) and tumor - specific immunogenicity.
J. Exp. Med. 133 1171-1187 (1971)
- 172 - HEAYSMAN, J.E.M.
Non-reciprocal contact inhibition.
Experientia 26 1343-1361 (1970)
- 173 - HEKTOEN, L. BOOR, A.K.
Simultaneous multiple immunization.
J. Infect. Dis. 48 588-594 (1931)
- 174 - HELLSTRÖM, I. HELLSTRÖM, K.E.
Recent studies on the mechanism of the allogeneic inhibition phenomenon.
Ann. N.-Y. Acad. Sci. 129 724-734 (1966)
- 174a - HELLSTRÖM, I. HELLSTRÖM, K.E. EVANS, C.A. HEPPNER, G.H. PIERCE, G.E. YANG, J.P.S.
Inhibition of neoplastic cells by lymphocytes

- 175 - HELLSTRÖM, K.E.
Cytotoxic effect of isoantibodies on mouse tumor cells in vitro.
Plastic and Reconstructive Surgery (Transplantation Bulletin)
23 411-416 (1959)
- 176 - HELLSTRÖM, K.E.
Differential behaviour of transplanted mouse lymphoma lines in genetically compatible homozygous and F1 hybrid mice.
Nature 199 614-615 (1963)
- 177 - HELLSTRÖM, K.E.
Growth inhibition of sarcoma and carcinoma cells of homozygous origin.
Science 143 477-478 (1964)
- 178 - HELLSTRÖM, K.E.
Possible use of H2 antigens as positive selective markers in heterogenous cell populations.
Nature 201 893-895 (1964)
- 179 - HELLSTRÖM, K.E.
Studies on allogeneic inhibition. I - Differential behaviour of mouse tumors transplanted to homozygous and F1 hybrid mice.
Int. J. Cancer 1 349-359 (1966)
- 180 - HELLSTRÖM, K.E.
Development of tumor lines with decreased sensitivity to allogeneic inhibition.
Exp. Cell. Res. 42 189-206 (1966)
- 181 - HELLSTRÖM, K.E. HELLSTRÖM, I.
Allogeneic inhibition and its possible relation to cell-bound immunity in vitro.
pp 51-61 in : "Immunity, cancer and chemotherapy". Mihich, ed.
Academic Press, New-York, 1967
- 182 - HELLSTRÖM, K.E. KELLSTRÖM, I.
Syngeneic preference and allogeneic inhibition.
Wistar Inst. Monogr. 3 79-93 (1965)
- 183 - HELLSTRÖM, K.E. HELLSTRÖM, I.
Allogeneic inhibition in vitro.
Ann. Med. Exp. Fenn. 44 177-180 (1966)
- 184 - HELLSTRÖM, K.E. HELLSTRÖM, I.
Allogeneic inhibition of transplanted tumor cells.
Progr. Exp. Tumor Res. 9 40-76 (1967)
- 185 - HELLSTRÖM, K.E. KELLSTRÖM, I.
Allogeneic inhibition of mouse tumor cells cultivated in vitro.
pp 643-656 in : "The proliferation and spread of neoplastic cells"
The Williams and Wilkins Co, Baltimore, 1968

- 186 - HELLSTRÖM, K.E. HELLSTRÖM, I.
In vitro correlates of delayed hypersensitivity inhibition of mouse tumor cells in vitro by contact with lymph node and tumor cells containing foreign H2 antigens.
Feder. Proc. 27 39-41 (1968)
- 187 - HELLSTRÖM, K.E. HELLSTRÖM, I.
Cellular immunity against tumor antigens.
Advances in Cancer Res. 12 167-223 (1969)
- 188 - HELLSTRÖM, K.E. MÖLLER, G.
Immunological and immunogenetic aspects of tumor transplantation.
Progress in Allergy 9 158-245 (1965)
- 189 - HELLSTRÖM, K.E. HELLSTRÖM, I. BERGHEDEN, C.
Allogeneic inhibition of tumor cells by in vitro contact with cells containing foreign H2 antigens.
Nature 208 458-460 (1965)
- 190 - HELLSTRÖM, K.E. HELLSTRÖM, I. BERGHEDEN, C.
Studies on allogeneic inhibition. III - Inhibition of mouse tumor cell colony formation in vitro by contact with lymphoid cells containing foreign H2 antigens.
Int. J. Cancer 2 286-296 (1967)
- 191 - HELLSTRÖM, K.E. HELLSTRÖM, I. HAUGHTON, G.
Demonstration of syngeneic preference in vitro.
Nature 204 661-664 (1964)
- 192 - HELLSTRÖM, K.E. HELLSTRÖM, I. HAUGHTON, G.
Abrogation of allogeneic inhibition by cortisone.
Science 149 83-84 (1965)
- 193 - HELLSTRÖM, K.E. HELLSTRÖM, I. MOTET, D.
In vitro studies on allogeneic inhibition.
pp 155-163 in : "Cellular recognition" Smith, R.I. ; Good, R.A. eds.
Appleton-Century-Crofts, New-York 1969
- 194 - HEWITT, H.B. WILSON, C.W.
Survival curves for tumor cells irradiated in vivo.
Ann. N.-Y. Acad. Sci. 95 818-827 (1961)
- 195 - HIRSCH, H.M. BITTNER, J.J. COLE, H. IVERSEN, I.
Can the inbred mouse be immunized against its own tumor ?
Cancer Res. 18 344-346 (1958)
- 196 - HIRSCHHORN, K. BACH, F. KOLODNY, R.L. FIRSCHEIN, I.L. HASHEN, N.
Immune response and mitosis of human peripheral blood lymphocytes in vitro.
Science 142 1185-1187 (1963)
- 197 - HOLLINGSWORTH, J.W.
Immunologic mechanism in heavily irradiated mice treated with bone marrow.
Blood 14 548-557 (1959)

- 198 - HOLM, G.
The in vitro cytotoxicity of human lymphocytes : The effect of metabolic inhibitors
Exp. Cell. Res. 48 334-349 (1967)
- 199 - HOLM, G. PERLMANN, P.
Phytohaemagglutinin-induced cytotoxic action of unsensitized immunologically competent cells on allogeneic and xenogeneic tissue culture cells.
Nature 207 818-821 (1965)
- 200 - HOLM, G. PERLMANN, P.
Quantitative studies on phytohaemagglutinin-induced cytotoxicity by normal human lymphocytes against homologous cells in tissue cultures.
Immunology 12 525-536 (1965)
- 201 - HOLM, G. PERLMANN, P.
Cytotoxic potential of stimulated human lymphocytes.
J. Exp. Med. 125 721-736 (1967)
- 202 - HOLM, G. PERLMANN, P.
The effect of antimetabolites on the cytotoxicity by human lymphocytes.
pp 155-161 in : "Advance in Transplantation" ; Dausset, J. ;
Hamburger, J. ; Mathé, G. eds. Munksgaard, Copenhagen, 1968
- 203 - HOLM, G. PERLMANN, P. JOHANSON, B.
Impaired phytohaemagglutinin-induced cytotoxicity in vitro of lymphocytes with Hodgkin's disease or chronic lymphatic leukaemia.
Clin. Exp. Immunol. 2 351-360 (1967)
- 204 - HOLM, G. PERLMANN, P. WERNER, B.
Phytohaemagglutinin-induced cytotoxic action of normal lymphoid cells on cells in tissue culture.
Nature 203 841-843 (1964)
- 205 - HOLMGREN, N.B. MERCHANT, D.J.
Allogeneic inhibition between two human cell lines.
J. Nat. Cancer Inst. 40 561-568 (1968)
- 206 - HORN, K.H. PASTERNAK, G. GRAFFI, A.
Untersuchungen über die Persistenz tumorspezifischer Antigene bei Methylcholanthren-induzierte Sarkomen der Maus nach verschiedenen Transplantation, passagen in isologen Wirten und F1 Hybriden.
Acta Biol. Med. Germ. 11 298-302 (1963)
- 207 - HOTTIER, D. DONNER, M.
Libération d'un facteur soluble cytotoxique non spécifique par des cellules spléniques en présence de phytohémagglutinine.
Europ. J. Clin. Biol. Studies 15 806-810 (1970).
- 208 - HOTTIER, D. DONNER, M. BURG, C.
Release of a non-specific cytotoxic factor by splenic cells immunized against allogeneic tumour cells.
Europ. J. Clin. Biol. Studies 16 240-243 (1971)

- 209 - HOWARD, J.G. BIOZZI, G. STIFFEL, C. MOUTON, D. LIACOPOULOS, P.
Etude de l'effet protecteur du Corynebacterium parvum contre la maladie homologue.
pp 457-462 in : "Advance in Transplantation" ; Dausset, J. ;
Hamburger, J. ; Mathé, G., eds. Munksgaard, Copenhagen, 1968
- 210 - HUEMER, R.P.
Repression of growth and subsequent adaptation of parental strain tumour in genetically compatible F1 hybrid mice.
Nature 205 48-50 (1965)
- 211 - HUEMER, R.P.
Further studies on inhibition and adaptation of a parental tumor in F1 hybrid mice.
Cancer Res. 29 610-616 (1969)
- 212 - HUEMER, R.P.
Growth and differentiation of plasma cell tumors in mice.
Abstr. 10 th. Inter. Cancer Congress, Houston, 1970 p 211
- 213 - HUEMER, R.P. BICKERT, C.
Hybrid preference of a BALB/C plasmacytoma
(soumis pour publication)
- 214 - HUEMER, R.P. KELLER, L.S. KYUNG-DONG LEE
Thymidine incorporation in mixed culture of spleen cells from mice of differing H2 types.
Transplantation 6 706-715 (1968)
- 215 - HUGGINS, C.
Endocrine - induced regression of cancers.
Cancer Res. 27 1925-1930 (1967)
- 216 - HURLEY, E.J. KOSEK, J.C.
Atypical rejection of the canine heart.
Transplantation 6 895-903 (1968)
- 217 - IRIE, R.F. NISHIOKA, K. TACHIBANA, T. TAKEUCHI, S.
Immunological studies on mouse mammary tumors. IV - Extraction and solubilization of transplantation antigen of mouse mammary tumor.
Int. J. Cancer 4 150-158 (1969)
- 218 - IRWIN, M.R. COLE, L.J.
Immunogenetic studies of species and species hybrids in doves, and the separation of species-specific substances in the back-cross.
J. Exp. Zool 73 85-108 (1936)
- 219 - JAMIESON, C.W. RUSSIN, D. BENES, E. DEWITT, C.W. WALLACE, J.H.
Growth inhibitory effect of non-immune lymphocytes on tumour cells, in vitro, in the absence of mitogenic agents.
Nature 222 284-285 (1969)

- 220 - JANKOVIC, B.D.
Impairment of immunological reactivity in guinea pigs by prior injection of adjuvant.
Nature 193 789-790 (1962)
- 221 - JOHNSON, S.
The effect of thymectomy and of the dose of 3 - methylcholanthrene on the induction and antigenic properties of sarcoma in C57 Bl mice.
Brit. J. Cancer 22 93-104 (1968)
- 222 - JURAND, J. HIRAMOTO, R.
Antigenic relationship of mouse rhabdomyosarcoma to human rhabdomyosarcoma and to mouse muscle.
Cancer Res. 26 1486-1491 (1966)
- 223 - KALISS, N.
Acceptance of tumor homografts by mice injected with antiserum.
II - Effect of time of injection.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 91 432-437 (1956)
- 224 - KALISS, N.
"Facilitation" immunologique d'homogreffes de tumeur chez la souris.
Conséquences de l'exposition du greffon à un antisérum spécifique.
pp 225-242 in : "La Biologie des Homogreffes",
C.N.R.S. , Paris 1958
- 225 - KALISS, N.
The transplanted tumor as a research tool in cancer immunity.
Cancer Res. 21 1203-1208 (1961)
- 226 - KALLMAN, R.F. SILINI, G. VAN PUTTEN, L.M.
Factors influencing the quantitative estimation of the in vivo survival of cells from solid tumors.
J. Nat. Cancer Inst. 39 539-549 (1967)
- 227 - KAMPSCHMIDT, R.F. UPCHURCH, H.F.
Some effects of tumor implantation site on tumor-host relations.
Cancer Res. 20 990-994 (1966)
- 228 - KETTMAN, J. DUTTON, R.W.
An in vitro primary immune response to 2, 4, 6 trinitrophenyl substituted erythrocytes : response against carrier and hapten.
J. Immunol. 104 1558-1561 (1970)
- 229 - KIKUCHI, K. REINER, J. SOUTHAM, C.M.
Diffusible cytotoxic substances and cell-mediated resistance to syngeneic tumors : in vitro demonstration.
Science 165 77-79 (1969)
- 230 - KLEIN, E. LINDER, O.
Factorial analysis of the reactivity of C57 Bl ♀ against isologous ♂ skin grafts.
Transplant. Bull. 27 457-460 (1961)

- 231 - KLEIN, E. SJÖGREN, H.O.
Humoral and cellular factors in isograft immunity against sarcoma cells.
Cancer Res. 20 452-461 (1960)
- 232 - KLEIN, G.
Recent trends in tumour immunology.
Israel J. Med. Sci. 2 135-142 (1966)
- 233 - KLEIN, G.
Tumor-specific transplantation antigens : G.H.A. Clowes memorial lecture.
Cancer Res. 28 625-635 (1968)
- 234 - KLEIN, G. KLEIN, E.
Genetic studies of the relationship of tumour-host cells.
Nature 178 1389-1391 (1956)
- 235 - KLEIN, G. KLEIN, E.
Histocompatibility changes in tumors.
J. Cell. Comp. Physiol. 52 (supp. 1) 125-168 (1958)
- 236 - KLEIN, G. KLEIN, E.
Antigenic properties of other experimental tumors.
Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 27 463-470 (1962)
- 237 - KLEIN, G. SJÖGREN, H.O.
Humoral and cellular factors in isograft immunity against sarcoma cells.
Cancer Res. 20 452-461 (1960)
- 238 - KLEIN, G. SJÖGREN, H.O. KLEIN, E. HELLSTRÖM, K.E.
Demonstration of resistance against methylcholanthrene induced sarcomas in the primary autochthonous host.
Cancer Res. 20 1561-1572 (1960)
- 239 - KLEIN, J.
Further evidence on the origin of alloantigenic variants of F1 tumours grown in semiisogenic F1 hosts.
pp 385-392 in : "Genetic variations in somatic cells".
M. Hasek, ed ; Academia, Prague, 1967
- 240 - KOLDOVSKY, P.
Isoimmunity against an induced primary tumor.
Folia Biol. 7 170-172 (1961)
- 241 - KOLDOVSKY, P.
Passive transfer of antitumour isoimmunity.
Folia Biol. 7 157-161 (1961)
- 242 - KOLDOVSKY, P.
The question of the universality of tumour antigen in isologous and homologous relationship.
Folia Biol. 7 162-169 (1961)

- 243 - KOLDOVSKY, P.
On the role of cells and sera in specific antitumour immune reaction.
U.I.C.C. Monograph Series 2 97-106 (1967)
- 244 - KOLDOVSKY, P. LENGEROVA, A.
A combination of specific antitumour therapy and X-ray irradiation.
Folia Biol. 6 441-443 (1960)
- 245 - KOLDOVSKY, P. SVOBODA, J.
On the question of the mechanism of growth of a tumour against isoimmunity.
Folia Biol. 8 95-100 (1962)
- 246 - KOPROWSKI, H.
Actively acquired tolerance to a mouse tumour.
Nature 175 1087 (1955)
- 247 - KOPROWSKI, H. THEIS, G. LOVE, R.
Immunological tolerance in tumor studies. Adaptation of ascites tumours to homologous or heterologous hosts.
Proc. Roy. Soc. B. 146 37-57 (1956)
- 248 - KOSEK, J.C. HURLEY, E.J. LOWER, R.R.
Histocompatibility of orthotopic canine cardiac homografts.
Lab. Invest. 19 97-112 (1968).
- 249 - KRÜGER, G.
Morphologic studies of lymphoid tissues during the growth of an isotransplanted mouse tumor.
J. Nat. Cancer Inst. 39 1-15 (1967)
- 250 - KRÜGER, G. HARRIS, D.
Morphologic study of immediate and delayed hypersensitivity to an isogeneic mouse tumor.
J. Nat. Cancer Inst. 45 801-813 (1970)
- 251 - LACASSAGNE, A.
Apparition de cancers chez la souris mâle, soumise à des injections de folliculine.
C. R. Acad. Sci. 195 630-632 (1932)
- 252 - LAMBERT, P.B. FRANK, H.A.
Local recognition of histocompatibility differences in skin grafts.
Science 155 99-101 (1967)
- 253 - LAPPE, M.A.
Tumour specific transplantation antigens : possible origin in pre-malignant lesions.
Nature 223 82-84 (1969)
- 254 - LAVRIN, D.H. BLAIR, P.B. WEISS, D.W.
Immunology of spontaneous mammary carcinomas in mice. III - Immunogenicity of C3H preneoplastic hyperplastic alveolar nodules in C3H/f hosts.
Cancer Res. 26 293-304 (1966)

- 255 - LAVRIN, D.H. BLAIR, P.B. WEISS, D.W.
Immunology of spontaneous mammary carcinomas in mice. IV - Association of the mammary tumor virus with the immunogenicity of C3H nodules and tumors.
Cancer Res. 26 929-934 (1966)
- 256 - LAVRIN, D.H. DEZFULIAN, M. WEISS, D.W.
The antigen responsible for acquired resistance to spontaneous mammary carcinomas in mice.
Proc. Am. Ass. Cancer Res. 6 38 (1965)
- 257 - LEHRFELD, J.W. TAYLOR, A.C.
The dosage phenomenon in rat skin homografts.
Plastic Reconstr. Surg. 12 432-438 (1953)
- 258 - LENGEROVA, A.
"Immunogenetics of tissue transplantation" Frontiers of Biology, vol 16, North-Holland Publishing Co, Amsterdam, 1969
- 259 - LENGEROVA, A. MATOUSEK, V.
Relationship of allogeneic inhibition and allogeneic stimulation.
Folia Biol. 15 263-271 (1969)
- 260 - LENGEROVA, A. VICKLICKY, V.
Relative "strength" of histocompatibility barriers as compared on the basis of different criteria.
Folia Biol. 15 333-339 (1969)
- 261 - L'HÉRITIER, P.
p 372 in : "Traité de génétique ; II : la génétique des populations". P.U.F., Paris, 1954
- 262 - LIACOPOULOS, P.
La tolérance immunitaire.
Path. Biol. 19 405-415 (1971)
- 263 - LIACOPOULOS, P. PERRAMANT, M.F.
Induction de la tolérance de transplantation chez la souris adulte.
C.R. Acad. Sci. 262 1169-1172 (1966)
- 264 - LIACOPOULOS, P. STIFFEL, C.
Inhibition de la maladie homologue chez des souris hybrides F1 adultes, par un traitement des animaux donneurs et receveurs avec des gamma-globulines de lapin.
Rev. Fr. Etudes Clin. Biol. 8 587-589 (1963)
- 265 - LIACOPOULOS, P. MERCHANT, B. HARRELL, B.E.
Inhibition of the graft versus-host reaction by pretreatment of donors with various antigens.
Transplantation 5 1423-1435 (1967)

- 266 - LILLY, F.
The histocompatibility-2 locus and susceptibility to tumor induction.
Nat. Cancer Inst. Monograph. 22 631-641 (1966)
- 267 - LILLY, F.
The effect of histocompatibility-2 type on response to the Friend leukemia virus in mice.
J. Exp. Med. 127 465-473 (1968)
- 268 - LINDHOLM, L. LAPP, W. MÖLLER, E.
Allogeneic inhibition in thymectomized animals lacking homograft reactivity.
Nature 228 1326-1327 (1970)
- 269 - LISON, L.
Statistique appliquée à la biologie expérimentale.
346 pages. Gauthiers-Villars, Paris, 1958
- 270 - LITTLE, C.C.
The genetics of tumor transplantation.
pp 279-309 in : "Biology of the Laboratory mouse" G.D. Snell, ed ;
the Blackiston Co, New-York, 1941
- 271 - LITTLE, C.C. JOHNSON, B.W.
The inheritance of susceptibility of splenic tissue in mice. 1) Japanese waltzing mice, albinos and their F1 generation hybrids.
Proc. Soc. Exp. Biol. 19 163-167 (1921-1922)
- 272 - LITTLE, C.C. STRONG, L.C.
Genetic studies on the transplantation of two adenocarcinomata.
J. Exp. Zoölogy 41 93-114 (1924)
- 273 - LITTLE, C.C. TYZZER, E.E.
Further experimental studies on the inheritance of susceptibility to a transplantable tumor, carcinoma (J. W. A.) of the Japanese waltzing mouse.
J. of Med. Res. 33 393-453 (1916)
- 274 - LOEB, L.
On transplantation of tumors.
J. Med. Res. 6 28 (1901)
- 275 - LOTZOVA, E. CUDKOWICZ, G.
Hybrid resistance to parental grafts : frequent occurrence in mice and specificity for hemopoietic and leukemic cells.
Proc. Am. Ass. Cancer Res. 11 51 (1970)
- 276 - LUNDGREN, G. COLLSTE, L. MÖLLER, G.
Cytotoxicity of human lymphocytes : antagonism between inducing processes.
Nature 220 289-291 (1968)
- 277 - LUNDGREN, G. ZUKOSKI, C. MÖLLER, G.
Differential effects of human granulocytes on human fibroblasts in vitro.
Clin. Exp. Immunol. 3 817-836 (1968)

- 278 - MAISIN, J.
Essai d'immunoprophylaxie de cancers expérimentalement provoqués.
Bull. Acad. Med. Belg. 4 197-244 (1964)
- 279 - MÄKELÄ, O. MITCHISON, N.A.
The role of cell number and source in adoptive immunity.
Immunology 8 539-548 (1965)
- 280 - MÄKELÄ, O. MITCHISON, N.A.
The effect of antigen dosage on the response of adoptively transferred cells.
Immunology 8 549-556 (1965)
- 281 - MAKINODAN, T. PETERSON, W.J.
Relative antibody-forming capacity of spleen cells as a function of age.
Proc. Nat. Acad. Sci. 48 234-238 (1962)
- 282 - MALCHOW, H. ZEISS, I.M. AX, W. SZENBERG, A. FISCHER, H.
A quantitative assay of PHA mediated cytotoxicity of isogeneic, allogeneic and semi-syngeneic mouse and rat lymphocytes.
Int. Arch. Allergy 35 495-503 (1969)
- 283 - MARCHANT, J.
Sarcoma induction in mice by methylcholanthrene. Antigenicity tests of sarcomas induced in thymus grafted and control animals.
Brit. J. Cancer 23 383-390 (1969)
- 284 - MARTINEZ, C. BLAESE, M. GOOD, R.A.
Male skin isograft acceptance in female mice of the C57 Bl/1 strain after repeated injections of disrupted spleen cells.
Nature 198 1319-1321 (1963)
- 285 - MARTINEZ, C. SHAPIRO, F. GOOD, R.A.
Absence of gene interreaction in mouse hybrids, revealed by studies of immunological tolerance and homotransplantation.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 101 658-660 (1959)
- 286 - MARTINEZ, C. SMITH, J.M. AUST, J.B. GOOD, R.A.
Acquired tolerance to skin homografts of different strains.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 97 736-738 (1958)
- 287 - MAURER, P.H. PINCHUCK, P.
Immunogenicity of synthetic polymers of aminoacids : role of carriers and genetic background.
pp 319-346 in : "Immunity, cancer and chemotherapy". Mihich, E. ed.
Academic Press, New-York, 1967
- 288 - MATHE, G.
Les réactions immunologiques (spontanées ou à visées thérapeutiques) et l'évolution des cancers (revue générale).
Europ. J. Cancer 1 1-4 (1965)
- 289 - MATHE, G.
Immunothérapie adoptive locale de la tumeur BP8 sous forme ascitique chez la souris.
Rev. Fr. Etudes Clin. Biol. 11 1027-1029 (1966)

- 290 - MATHE', G.
Antigénicité nouvelle démontrée par isogreffe d'un fragment de peau prélevé 5 jours après injection intradermique de diméthylbenzanthracène.
Rev. Franc. Etudes Clin. Biol. 12 380-381 (1967)
- 291 - MATHE', G.
Antigénicité nouvelle (démontrée par isogreffe) d'un fragment de peau de souris injectée par un virus leucémigène.
C. R. Acad. Sci. 264 2702-2704 (1967)
- 292 - MATHE', G. AMIEL, J.L.
L'histocompatibilité. Greffes compatibles et greffes incompatibles.
pp 7-22 in : "La greffe, aspects biologiques et cliniques".
G. Mathé et J.L. Amiel, eds ; Masson, Paris, 1962
- 293 - MATHE', G. SCHWARTZENBERG, L.
Immunothérapie adoptive locale de la leucémie L 1210 ascitique. Analyse des facteurs de son efficacité.
Europ. J. Cancer 4 211-218 (1968)
- 294 - MATHE', G. AMIEL, J.L. DORE', J.F.
Les néoantigènes des cellules cancéreuses et leurs significations.
Rev. Franc. Etudes Clin. Biol. 13 937-940 (1968)
- 295 - MATHE', G. POUILLART, P. LAPEYRAQUE, F.
Active immunotherapy of L 1210 leukaemia applied after the graft of tumour cells.
Brit. J. Cancer 23 814-824 (1969)
- 296 - Mc CULLOCH, E.A. TILL, J.E.
Repression of colony-forming ability of C57 B1 hematopoietic cells transplanted into non-isologous hosts.
J. Cell. Comp. Physiol. 61 301-308 (1963)
- 297 - Mc DANIEL, G. SARKISSIAN, I.V.
Heterosis : complementation by mitochondria.
Science 152 1640-1642 (1966)
- 298 - Mc DEVITT, H.O. BENACERRAF, B.
Genetic control of specific immune response.
Advances in Immunology 11 31-74 (1969)
- 299 - Mc DEVITT, H.O. CHINITZ, A.
Genetic control of the antibody response : relationship between immune response and histocompatibility (H2) type.
Science 163 1207-1208 (1969)
- 300 - Mc DEVITT, H.O. SELA, M.
Genetic control of the antibody response. I - Demonstration of determinant-specific differences in response to synthetic polypeptide antigens in two strains of inbred mice.
J. Exp. Med. 122 517-531 (1965)

- 301 - Mc DEVITT, H.O. TYAN, M.L.
Genetic control of the antibody response in inbred mice. Transfer of response by spleen cells and linkage to the major histocompatibility (H2) locus.
J. Exp. Med. 128 1-11 (1968)
- 302 - Mc KHANN, C.F.
Additive effects of multiple weak incompatibilities in transplantation immunity.
Nature 201 937-938 (1964)
- 303 - Mc KHANN, C.F.
The effect of X ray on the antigenicity of donor cells in transplantation immunity.
J. Immunol. 92 811-815 (1964)
- 304 - Mc KHANN, C.F.
Methods of detecting cancer antigens and antitumor immunity.
Feder. Proc. 24 1033-1036 (1965)
- 305 - Mc KHANN, C.F. BERRIAN, J.H.
Immunologic properties of weak histocompatibility genes.
J. Immunol. 86 170-176 (1961)
- 306 - MEDAWAR, P.B.
A second study of the behaviour and fate of skin homografts in rabbits.
J. Anat. 79 157-176 (1945)
- 307 - MEDAWAR, P.B.
Immunological tolerance.
Science 133 303-306 (1961)
- 308 - MEDAWAR, P.B.
The Behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits.
J. Anat. 78 176-199 (1944)
- 309 - MICHAELIS, L.
Weitere Untersuchungen über Eiweisspräzipitine.
Dtsch. Med. Wchnschr. 30 1240-1241 (1904)
- 310 - MICHON, P.
De l'immunisation active dans le traitement curatif des tumeurs malignes.
Thèse Doctorat Médecine, Nancy, 1924
- 311 - MIKULSKA, Z.B. SMITH, C. ALEXANDER, P.
Evidence for an immunological reaction of the host directed against its own actively growing primary tumor.
J. Nat. Cancer Inst. 36 29-35 (1966)
- 312 - MILLER, C.P. ANDERLE, S.K. HAMMOND, C.W.
Transient increase in resistance of mice to experimental infection following a small dose of X irradiation.
Proc. Soc. Expl. Biol. Med. 108 183-185 (1961)

- 313 - MILLER, J. MARTINEZ, C. GOOD, R.A.
Suppression of homotransplantation immunity of inbred mice with competing antigens.
Ann. N.-Y. Acad. Sci. 120 270-279 (1964)
- 314 - MING, S.C. KLEIN, E. KLEIN, G.
Inhibitory effect of lymphocytes on DNA synthesis of target cells in vitro
Ann. Med. Exp. Fenn. 44 191-200 (1966)
- 315 - MINTZ, B.
Allophenic mice as test animals to detect tissue-specific histocompatibility antigens or F1 hybrid antigens.
Transplantation 9 523-525 (1970)
- 316 - MINTZ, G. SILVERS, W.K.
"Intrinsic" immunological tolerance in allophenic mice.
Science 158 1484-1487 (1967)
- 317 - MITCHELL, C.G.
Importance of immunologically competent cells in contact-induced cytotoxicity.
Nature 227 846-847 (1970)
- 318 - MITCHELL, C.G.
In vitro studies on contact-induced cytotoxicity in mice.
Transplantation 11 359-368 (1971)
- 319 - MITCHISON, N.A.
Passive transfer of transplantation immunity.
Nature 171 267-268 (1953)
- 320 - MITCHISON, N.A.
Studies on the immunological response to foreign tumor transplants in the mouse. I - The role of lymph node cells in conferring immunity by adoptive transfer.
J. Exp. Med. 102 157-177 (1955)
- 321 - MITCHISON, N.A.
Colonisation of irradiated tissue by transplanted spleen cells.
Brit. J. Exp. Path. 37 239-247 (1956)
- 322 - MITCHISON, N.A.
Immunological tolerance.
J. Clin. Path. (suppl. Symp. Tissue Org. Transpl.) 20 451-455 (1967)
- 323 - MÖLLER, E.
Isoantigenic properties of tumors transgressing histocompatibility barriers in the H2 system.
J. Nat. Cancer Inst. 33 979-989 (1964)
- 324 - MÖLLER, E.
Contact induced cytotoxicity by lymphoid cells.
Science 147 873-879 (1965)

- 325 - MÖLLER, E.
Cytotoxicity by non immune allogeneic lymphoid cells. Specific suppression by antibody treatment of the lymphoid cells.
J. Exp. Med. 126 395-405 (1967)
- 326 - MÖLLER, E. LAPP, W.
Cytotoxic effects in vitro by lymphoid cells from specifically tolerant animals.
Immunology 16 561-566 (1969)
- 327 - MÖLLER E. MÖLLER, G.
Current status of contact-induced cytotoxicity by histoincompatible cells.
pp 31-44 in : "Histocompatibility testing 1967" ; Curtoni, E.S. ; Mattiuz, P.L. et Tosi, R.M. eds. Munksgaard, Copenhagen, 1967
- 328 - MÖLLER, E. MÖLLER, G.
Inhibition of tumor growth by confrontation with incompatible cells.
Cancer 20 871-879 (1967)
- 329 - MÖLLER, E. LAPP, W. LINDHOLM, L.
Interference by isoantibodies on cytotoxicity by non immune lymphoid cells.
pp 147-152 in : "Cellular recognition", Smith, R.T. ; Good, R.A. eds. Appleton Century Crofts, New-York, 1969
- 330 - MÖLLER, G.
Studies on the mechanism of immunological enhancement of tumor homografts. III - Interaction between humoral isoantibodies and immune lymphoid cells.
J. Nat. Cancer Inst. 30 1205-1226 (1963)
- 331 - MÖLLER, G.
Induction of DNA synthesis in human lymphocytes : interaction between non-specific mitogens and antigen.
Immunology 19 583-598 (1970)
- 332 - MÖLLER, G. MÖLLER, E.
Plaque formation by non-immune and X irradiated lymphoid cells on monolayers of mouse embryo-cells.
Nature 208 260-263 (1965)
- 333 - MÖLLER, G. MÖLLER, E.
Growth inhibition by interaction between allogeneic cells.
Ann. Med. Exp. Fenn. 44 181-190 (1966)
- 334 - MÖLLER, G. MÖLLER, E.
Humoral and cell-mediated effector mechanisms in tissue transplantation.
J. Clin. Path. (Tissue and Organ Transplantation) 20 437-450 (1967)
- 335 - MÖLLER, G. MÖLLER, E.
The cytotoxic effect of antigenic and/or structural incompatibility in vitro.
Wistar Inst. Symp. Monogr. 3 65-69 (1965)

- 336 - MÖLLER, G. MÖLLER, E.
Interaction between allogeneic cells in tissue transplantation.
Ann. N.-Y. Acad. Sci. 129 735-749 (1966)
- 337 - MÖLLER, G. BECKMAN, V. LUNDGREN, G.
In vitro destruction of human fibroblasts by non immune lymphoid cells
Nature 212 1203-1207 (1966)
- 338 - MÖLLER, G. ZUKOSKI, C. LUNDGREN, G. BECKMAN, V.
MÖLLER, E.
In vitro cytotoxicity by non-immune lymphoid cells : differential mechanism
of action between various cell type.
pp 67-77 in : "Advance in Transplantation". Dausset, J. ; Hamburger, J.
and Mathé, G. eds. Munksgaard, Copenhagen, 1968
- 338a - MOLOMUT, N. GROSS, L. PADNOS, M.
Immunological properties of tumours.
Nature 198 38-39 (1963)
- 339 - MORTON, D.L.
Successful isoimmunization against a spontaneous mammary tumor in
C3H/HEN mice.
Proc. Am. Ass. Cancer Res. 3 346- (1962)
- 340 - MORTON, D.L.
Acquired immunological tolerance to spontaneous mammary adeno-carcino-
mas following neonatal infection with mammary tumor aggent (MTA).
Proc. Am. Ass. Cancer Res. 5 182 (1964)
- 341 - MORTON, D.L.
Acquired immunological tolerance and carcinogenesis by the mammary
tumor virus. I - Influence of neonatal infection with the mammary tumor
virus on the growth of spontaneous mammary adenocarcinomas.
J. Nat. Cancer Inst. 42 311-320 (1969)
- 342 - MOORE, D.H.
Mammary tumor virus in mice.
Science 147 1158-1160 (1965)
- 343 - MOZES, E. MARON, E. ARNON, R. SELA, M.
Strain-dependent differences in the specificity of antibody responses
toward lysozyme.
J. Immunol. 106 862-864 (1971)
- 344 - MURPHY, J.B.
The effect of X-ray on immunity to transplanted cancer in mice.
J. Cancer Res. 2 504-506 (1917)
- 345 - MYBURGH, J.A.
Repeated parabiosis in mice : immunological and haematological sequelae,
and demonstration of a hybrid-anti-parent reaction.
Transplantation 6 400-410 (1968)
- 346 - NAJARIAN, J.S. JOLICOEUR, D.
The effect of total body irradiation on transplantation immunity.
Ann. N.-Y. Acad. Sci. 129 714-723 (1966)

- 347 - NELKEN, D. PICK, E. GABRIEL, M. BITTERMAN, W. BOSS, J.H.
Vitaminin A-induced rejection of autografts and homografts.
Nature 205 1022 (1965)
- 348 - NILSSON, A. RÉVÉSZ, L. STJERNSWÄRD, J.
Suppression of Strontium 90 induced development of bone tumors by
injection with Bacillus Calmette Guerin (BCG).
Radiation Res. 26 378-382 (1965)
- 349 - NISHIOKA, K. IRIE, R.K. KAWANA, T. TAKEUCHI, S.
Immunological studies on mouse mammary tumors. III - Surface antigens
reacting with tumor-specific antibodies in immune adherence.
Int. J. Cancer 4 139-149 (1969)
- 350 - NISHIOKA, K. IRIE, R.F. INOUE, M. CHANG, S. TAKEUCHI, S.
Immunological studies on mouse mammary tumors. I - Induction of
resistance to tumor isograft in C3H/He mice.
Int. J. Cancer 4 121-129 (1969)
- 351 - NOMOTO, K. MORI, R. TAKEYA, K.
Effect of neonatal thymectomy on the outgrowth of methylcholanthrene
induced sarcoma transplanted to isogenic and allogenic hosts.
Proc. Jap. Acad. 41 201-204 (1965)
- 352 - NOUZA, K.
Age dependance of poor growth and inability to establish permanent grafts
of H2^b homozygous mouse cells in compatible F1 hybrids.
Folia Biol. 13 166-173 (1967)
- 353 - OLD, L. J. BOYSE, E.A.
Immunology of experimental tumors.
Ann. Rev. Med. 15 167-186 (1964)
- 354 - OLD, L.J. BOYSE, E.A.
Specific antigens of tumors and leukemias of experimental animals.
Med. Clin. N. Amer. 50 901-912 (1966)
- 355 - OLD, L. J. CLARKE, D.A. BENACERRAF, B.
Effect of Baccillus Calmette Guérin infection on transplanted tumours
in the mouse.
Nature 184 291-292 (1959)
- 356 - OLD, L.J. BOYSE, E.A. CLARKE, D.A. CARSWELL, E.A.
Antigenic properties of chemically induced tumors.
Ann. N.-Y. Acad. Sci. 101 80-106 (1962)
- 357 - OTH, D. BURG, C.
Suppression par irradiation X du phénomène de préférence syngénique
présenté par deux sarcomes isologues provoqués par le méthylcholan-
thrène et le dibenzanthracène.
C. R. Soc. Biol. 159 2231-2234 (1965)

- 358 - OTH, D. BURG, C.
Action d'une inoculation de B.C.G. à des hybrides F1 sur le phénomène de préférence syngénique présentée par certaines tumeurs isologues.
C. R. Soc. Biol. 160 1644-1647 (1966)
- 359 - OTH, D. BURG, C.
Résistance accrue d'hybrides F1 à l'égard d'une deuxième transplantation de tumeurs isologues présentant le phénomène de préférence syngénique.
C. R. Soc. Biol. 160 342-345 (1966)
- 360 - OTH, D. BURG, C.
Aspect immunologique du rejet des greffes tumorales parentales par des hybrides F1,
Congrès et Colloques de l'Université de Liège 43 21-38 (1967)
- 361 - OTH, D. BURG, C.
Rôle du prétraitement par cellules tumorales irradiées sur l'"effet hybride" présenté par plusieurs tumeurs murines.
Résumés 1er Congrès Inter. Soc. Transplantation, Paris, 1967
- 362 - OTH, D. BURG, C.
Persistence of syngeneic preference given by a methylcholanthrene-induced sarcoma after four consecutive passages in F1 hybrids.
Nature 214 418-419 (1967)
- 363 - OTH, D. BURG, C.
Comparison of the "neutralising" effect of non-immunized syngeneic and semi-syngeneic cells on parental tumour cells.
Europ. J. Clin. Biol. Res. 15 433-436 (1970)
- 364 - OTH, D. BURG, C.
Strength of the tumour-specific antigens and of the "hybrid effect" of three chemically-induced sarcomas of the same inbred strain origin.
Folia Biol. 16 374-380 (1970)
- 365 - OTH, D. BUJADOUX, M. BURG, C.
Comparaison de l'immunité active et adoptive provoquée par une tumeur murine syngénique.
C. R. Soc. Biol. 164 1104-1108 (1970)
- 366 - OTH, D. DONNER, M. BURG, C.
Comparaison de l'immunité induite par plusieurs tumeurs isologues dans leur souche d'origine et chez des hybrides F1.
C. R. Soc. Biol. 161 862-867 (1967)
- 367 - OTH, D. DONNER, M. BURG, C.
Action d'une préirradiation X de l'hôte sur l'importance de l'immunité adoptive contre les néoantigènes d'une tumeur murine, dans un système syngénique.
C. R. Soc. Biol. 163 1683-1687 (1969)

- 368 - OTH, D. DONNER, M. BURG, C.
Simultaneous decreases of tumor specific antigenicity and "hybrid effect" given by a murine methylcholanthrene-induced sarcoma.
Transplantation 8 742-745 (1969)
- 369 - OTH, D. DONNER, M. BURG, C.
Measurement of the antitumoral reactions against a strain-specific chemically-induced sarcoma in syngeneic and F1 hybrid mice.
Europ. J. Cancer 7 459-482 (1971)
- 370 - OTH, D. OSWALD, P. BURG, C.
Restoration of the "hybrid effect" suppressed by whole body irradiation.
Jap. J. Exp. Med. 39 649-652 (1969)
- 371 - OTH, D. ROBERT, J. BURG, C.
Méthode de mesure de la radiosensibilité des tumeurs solides. Application à des phénomènes de synergie entre agents pharmacologiques et rayons X.
Bull. Soc. Acad. Lorraine Sci. 5 152-167 (1965)
- 372 - OTH, D. LECLERE, M. GRIGNON, G. BURG, C.
Maternal factor in the "hybrid effect" given by a spontaneous mammary carcinoma of C3H mice.
Life Sciences 7 599-603 (1968)
- 373 - OTH, D. ROBERT, J. MICHAUD, C. CRESTIN, M.
Comportement anormal d'une tumeur isologue de souris C3H transplantée chez des hybrides F1.
C. R. Soc. Biol. 158 841-844 (1964)
- 374 - OTH, D. SABOLOVIC, D. ROBERT, F. BURG, C.
Can common antigenicities among chemically-induced strain-specific murine sarcomas be better detected in F1 hybrids ?
Europ. J. Cancer (accepté pour publication)
- 375 - OTT, G. VOLLMAR, J. KORTE, A.
Transplantation und Chemotherapie von Fremdkörpertumoren bei Ratten.
Z. für Krebsforschung 67 16-22 (1965)
- 375a - PARMIANI, G. CARBONE, G. PREHN, R.T.
In vitro "spontaneous" neoplastic transformation of mouse fibroblasts in diffusion chambers.
J. Nat. Cancer Inst. 46 261-268 (1971)
- 376 - PASTERNAK, G.
Die unterschiedliche Reaktionsfähigkeit zweier Mäuse Inzuchtstämme gegen spezifische Antigene isolog transplantablen Carcinogen Tumoren.
Acta Biol. Med. Germ. 10 572-578 (1963)
- 377 - PASTERNAK, G. HORN, K.H. GRAFFI, A.
Die Induktion von Isoimmunität gegen Methylcholanthrentumoren der Maus.
Acta Biol. Med. Germ. 9 302-305 (1962)
- 378 - PASTERNAK, G. GRAFFI, A. HOFFMANN, F. HORN, K.H.
Resistance against carcinomas of the skin induced by dimethylbenzanthracene in mice of the strain XVII/Bln.
Nature 203 307-308 (1964)

- 379 - PERKINS, E.H. ROBINSON, M.A.
Effect of time of antigen injection on the antibody response by transplanted isologous spleen cells.
Fed. Proc. 20 (1961)
- 380 - PERLMANN, P. HOLM, G.
Aggressive lymphocyte : mechanisms of target cell recognition and destruction.
pp 167-173 in : "Cellular recognition", Smith, R.T. ; Good, R.A., eds.
Appleton Century Crofts, New-York, 1969
- 381 - PERLMANN, P. HOLM, G.
Cytotoxic effects of lymphoid cells in vitro.
Advances in Immunology 11 117-193 (1969)
- 382 - PERLMANN, P. PERLMANN, H. HOLM, G.
Cytotoxic action of stimulated lymphocytes on allogeneic and autologous erythrocytes.
Science 160 306-309 (1968)
- 383 - PERLMANN, P. PERLMANN, H. HOLM, G.
Cytotoxic effects of PHA stimulated lymphocytes on allogeneic or autologous chicken erythrocytes.
pp 697-706 in "Third annual leucocyte culture conference" ; Rieke, ed.
Appleton Century Crofts, New-York, 1969
- 384 - PETROV, R. V. MANYKO, V. M. PANTELEYEF, E.I.
SESLAVINA, L.S.
Inactivation of stem cells after transplantation of mixtures of haemopoietic or lymphoid cells of different genotypes.
Transplantation 7 165-175 (1969)
- 385 - PIESSENS, W.F. LACHAPELLE, F.L. LEGROS, N.
HEUSON, J.C.
Facilitation of rat mammary tumour growth by B.C.G.
Nature 228 1210-1211 (1970)
- 386 - PINCHUCK, P. MAURER, P.H.
Antigenicity of polypeptides (polyalpha amino acids). XVI - Genetic control of immunogenicity of synthetic polypeptides in mice.
J. Exp. Med. 122 673-679 (1965)
- 387 - PINCHUCK, P. FISHMAN, M. ADLER, F.L. MAURER, P.H.
Antibody formation : initiation in "nonresponder" mice by macrophage synthetic polypeptide RNA.
Science 160 194-195 (1968)
- 388 - PLAYFAIR, J.H.L.
Strain differences in the immune response of mice. II - Responses by neonatal cells in irradiated adult hosts.
Immunology 15 815-826 (1968)
- 389 - POPP, R.A.
Regression of grafted bone marrow in homologous irradiated mouse chimeras.
J. Nat. Cancer Inst. 26 629-640 (1961)

- 390 - POPP, R.A.
Inheritance of factors affecting the ability of bone marrow of (C57 Bl x 101) F1 mice to establish permanent grafts in irradiated F1 mice.
J. Nat Cancer Inst. 33 7-14 (1964)
- 391 - POPP, R.A. CUDKOWICZ, G.
Independence of deficient early growth and later regression of (C57 Bl x 101) F2 marrow grafts in (C57 Bl x 101) F1 hybrid mice.
Transplantation 3 155-160 (1965)
- 392 - POTTER, C.W. HOSKINS, J.M. OXFORD, J.S.
Immunological relationships of some DNA viruses. I - Transplantation immunity studies.
Archiv. für gesamte Virusforschung 27 73-86 (1969)
- 393 - PREHN, R.T.
Tumor-specific immunity to transplanted dibenz (a - H) anthracene-induced sarcomas.
Cancer Res. 20 1614-1617 (1960)
- 394 - PREHN, R.T.
Cancer antigens in tumor induced by chemicals.
Feder. Proc. 24 1018-1022 (1965)
- 395 - PREHN, R.T.
The significance of tumor-distinctive histocompatibility antigens.
pp 105-117 in : "Cross-reacting antigens and neoantigens".
J.J. Trentin, ed. ; Williams and Wilkins Co, Baltimore, 1967
- 396 - PREHN, R.T.
Tumor antigens.
pp 265-275 in : "Immunity, Cancer and Chemotherapy". Mihich, ed.
Academic Press, New-York, 1967
- 397 - PREHN, R.T.
Tumor-specific antigens of putatively nonviral tumors.
Cancer Res. 28 1326-1330 (1968)
- 398 - PREHN, R.T.
Influence of X irradiation and the milk agent on growth of transplanted mouse mammary tumors.
J. Nat. Cancer Inst. 43 1215-1220 (1969)
- 399 - PREHN, R.T. MAIN, J.M.
The influence of sex on isologous skin grafting in the mouse.
J. Nat. Cancer Inst. 17 35-36 (1956)
- 400 - PREHN, R.T. MAIN, J.M.
Immunity to methylcholanthrene-induced sarcomas.
J. Nat. Cancer Inst. 18 769-778 (1957)

- 401 - PUCK, T.T. MARCUS, P.I. CIECIURA, S.
Clonal growth of mammalian cells in vitro. Growth characteristics of colonies from single HeLa cells with and without a "feeder layer".
J. Exp. Med. 103 273-284 (1956)
- 402 - REED, L.J. MÜNCH, H.
A simple method of estimating fifty percent endpoints
Am. J. Hygiene 27 493-497 (1938)
- 403 - REIF, A.E. ALLEN, J.M.
The antigenic stability of 3 AKR leukemias on isotransplantation and the serologic detection of thymus-derived leukemia cells.
Cancer Res. 26 123-130 (1966)
- 404 - REINER, J. SOUTHAM, C.M.
Effect of immunosuppression on first-generation isotransplantation of chemically-induced tumours in mice.
Nature 210 429-430 (1966)
- 405 - REINER, J. SOUTHAM, C.M.
Increased growth of tumor isotransplants after immunosuppression of the recipient mice by methotrexate or 5-Fu.
J. Nat. Cancer Inst. 38 753-759 (1967)
- 406 - REINER, J. SOUTHAM, C.M.
Evidence of common antigenic properties in chemically induced sarcomas of mice.
Cancer Res. 27 1243-1247 (1967)
- 407 - REINER, J. SOUTHAM, C.M.
Further evidence of common antigenic properties in chemically-induced sarcomas of mice.
Cancer Res. 29 1814-1820 (1969)
- 408 - RÉVÉSZ, L.
Effect of lethally damaged tumor cells upon the development of admixed viable cells.
J. Nat. Cancer Inst. 20 1157-1188 (1958)
- 409 - RÉVÉSZ, L.
Detection of antigenic differences in isologous host-tumor systems by pretreatment with heavily irradiated tumor cells.
Cancer Res. 20 443-451 (1960)
- 410 - RIGGINS, R.S. PILCH, Y.H.
Immunity to spontaneous and methylcholanthrene-induced tumors in inbred mice.
Cancer Res. 24 1994-1996 (1964)
- 411 - RODERICK, T.H. SCHLAGER, G.
Multiple factor inheritance.
pp 151-164 in : "Biology of the laboratory mouse" 2d edition, E.L. Green, ed ; Mc Graw-Hill, New-York, 1966

- 412 - ROSENAU, W.
The antigenicity and growth of tumours arising in immune suppressed and normal animals.
pp 302-308 in : "The lymphocyte in immunology and haemopoiesis".
Yoffey, J.M. ed. ; Arnold Ltd, London, 1967
- 413 - ROSENAU, W. MOON, H.D.
Lysis of homologous cells by sensitized lymphocytes in tissue culture.
J. Nat. Cancer Inst. 27 471-483 (1961)
- 414 - ROSENAU, W. MOON, H.D.
Cellular reactions to methylcholanthrene-induced sarcomas transplanted to isogenic mice.
Laboratory Investigation 15 1212-1224 (1966)
- 415 - ROSENAU, W. MOON, H.D.
Suppression of the immune response to antigenic tumors in isogenic mice by whole-body irradiation.
Cancer Res. 27 1973-1981 (1967)
- 416 - ROSENAU, W. MORTON, D.L.
Specific inhibition of MCA induced sarcomas in vivo and in vitro by isologous lymphoid cells.
Feder. Proc. 24 305 (1965)
- 417 - ROSENAU, W. MORTON, D.L.
Tumor-specific inhibition of growth of methylcholanthrene-induced sarcomas in vivo and in vitro by sensitized isologous lymphoid cells.
J. Nat. Cancer Inst. 36 825-836 (1966)
- 418 - ROSSI, G.B. FRIEND, C.
Inhibition of spleen colony formation of cultured leukemic cells in mice immunised with Friend virus.
Fed. Proc. 26 314- (1967)
- 419 - ROSSI, G.B. CUDKOWICZ, G. FRIEND, C.
Evidence for transformation of spleen cells one day after infection of mice with Friend leukemia virus. Autonomous growth potential and expression of hybrid resistance genes.
J. Exp. Med. 131 756-781 (1970)
- 419a - RUSSEL, W.L.
Inbred and hybrid animals and their value in research.
pp 325-348 in : "Biology of the laboratory mouse" ; G.D. Snell, ed.
Blakiston Co, New-York, (1941) (1st edition).
- 420 - SABOLOVIC, D. OTH, D. BURG, C.
Immunological reactivity to the sheep red blood cells in three congenic resistant strains of mice.
Immunology 20 341-344 (1971)
- 421 - SAKAI, A. FESTENSTEIN, H. SIMONSEN, M.
Does syngeneic preference operate in kidney transplantation ?
pp 269-272 in : "Advance in Transplantation". Dausset, J. ;
Hamburger, J. ; Mathé, G. eds. Munksgaard, Copenhagen, 1968

- 422 - SANFORD, B.H.
Some observations on an induced adaptation in a transplantable tumor.
Exp. Cell. Res. 39 97-102 (1965)
- 423 - SANFORD, B.H.
The effect of F1 hybrid passage on tumor histocompatibility.
pp 393-398 in : "Genetic variations in somatic cells". J. Klein,
M. Vojtiskova, V. Zeleny, eds. ; Academia, Prague, 1967
- 424 - SANFORD, B.H.
Evidence for immunological resistance to a parental line tumor by F1
hybrid hosts.
Transplantation 5 557-559 (1967)
- 425 - SANFORD, B.H. SOO, S.F.
Resistance to transplants of recent spontaneous parental line tumors
by F1 hybrids hosts.
J. Nat. Cancer Inst. 46 95-101 (1971)
- 426 - SANFORD, B.H. CARROLL, S.B. HOLDRIDGE, B.A.
Variability in immunological responsiveness to non H2 antigenic
differences.
J. Nat. Cancer Inst. 35 349-353 (1965)
- 427 - SATO, H. FUJI, K.
Quantitative analysis of the acquired resistance in tumor-bearing hosts.
Tohoku J. Exp. Med. 91 397-407 (1967)
- 428 - SATO, H. SATOH, H. KUROKI, T.
Quantitative analysis of malignancy. Evaluation of transplantability and
survival.
Gann. Monograph. 1 29-42 (1966)
- 429 - SCHWARTZ, D. LAUGHNER, W.J.
A molecular basis for heterosis.
Science 166 626-627 (1969)
- 430 - SCHWARTZ, R.S. BELDOTTI, L.
The treatment of chronic murine homologous disease : a comparative
study of four "immunodepressive" agents.
Transplantation 3 79-97 (1965)
- 431 - SÉDALLIAN, J.P. JACOB, G.
Cytotoxic and cytolytic effect of mouse anti-embryo sera on Ehrlich
ascites cells.
Nature 215 156-157 (1967)
- 432 - SÉDALLIAN, J.P. TRIAU, R.
Principes d'une immunothérapie anticancéreuse à partir d'extraits
embryonnaires.
Lyon Médical 29 1-24 (1968)

- 433 - SEMB, B.K.H. WILLIAMS, G.M. HUME, D.H.
The effect of allogeneic lymphocytes on the isolated perfused kidney
Transplantation 6 977-985 (1968)
- 434 - SILOBRCIC, V. SUIT, H.D.
Tumor specific antigen (s) in a spontaneous mammary carcinoma of
C3H mice. I - Quantitative cell transplants into mammary agent positive
and free mice.
J. Nat. Cancer Inst. 39 1113-1119 (1967)
- 435 - SILVERS, W.K.
Definition and maintenance of inbred strains.
pp 133-143 in : "Transplantation of tissues and cells". R. E. Billingham
and W. K. Silvers, eds. ; Wistar Institute Press, Philadelphia, 1961
- 436 - SILVERS, W.K. BILLINGHAM, R.E.
Genetic background and expressivity of histocompatibility genes.
Science 158 118-119 (1967)
- 437 - SIMONSEN, M.
Graft versus host reactions. Their natural history and applicability as
tools of research.
Progr. Allergy 6 349-467 (1962)
- 438 - SMITH, H.J.
Antigenicity of carcinogen-induced and spontaneous tumours in inbred
mice.
Brit. J. Cancer 20 831-837 (1966)
- 439 - SMITH, R.T.
pp 47-48 in : "Mediators of cellular immunity". H.S. Lawrence,
M. Landy, eds. ; Academic Press, New-York, 1969
- 440 - SNELL, G.D.
Method for the study of histocompatibility genes.
J. Genetics 49 87-103 (1948)
- 441 - SNELL, G.D.
A fifth allele at the histocompatibility-2 locus of the mouse as determined
by tumor transplantation.
J. Nat. Cancer Inst. 11 1299-1305 (1951)
- 442 - SNELL, G.D.
Transplantable tumors.
pp 338-391 in : "The physiopathology of cancer". F. Homburger et
W. H. Fishman , eds. ; Hoeber-Harper, New-York, 1953
- 443 - SNELL, G.D.
The genetics of transplantation.
J. Nat. Cancer Inst. 14 691-704 (1953)

- 444 - SNELL, G.D.
Incompatibility reactions to tumor homotransplants, with particular reference to the role of the tumor. A review.
Cancer Res. 17 2-10 (1957)
- 445 - SNELL, G.D.
Histocompatibility genes of the mouse. II - Production and analysis of isogenic resistant lines.
J. Nat. Cancer Inst. 21 843-877 (1958)
- 446 - SNELL, G.D. STEVENS, L.C.
Histocompatibility genes in mice. III - H1 and H4, two histocompatibility loci in the first linkage group.
Immunology 4 366-379 (1961)
- 447 - SNELL, G.D. STIMPFLING, J.H.
Genetics of tissue transplantation.
pp 457-491 in : "Biology of the Laboratory mouse, 2d edition".
E.L. Green, ed. ; Mc Graw-Hill, New-York, 1966
- 448 - SNELL, G.D. WINN, H.J. STIMPFLING, J.H. PARKER, S.J.
Depression by antibody of the immune response to homografts and its role in immunological enhancement.
J. Exp. Med. 112 293-314 (1960)
- 449 - SOUTHAM, C.M.
Relationship of immunology to cancer : a review.
Cancer Res. 20 271-291 (1960)
- 450 - STAATS, J.
The laboratory mouse.
pp 1-9 : "Biology of the laboratory mouse", 2d edition. E.L. Green, ed.
Mc Graw-Hill, New-York, 1966
- 451 - STIMPFLING, J.H. Mc BROOM, C.R.
The effect of H2 on the humoral antibody response to non H2 blood group antigen.
Transplantation 11 87-89 (1971)
- 452 - STIMPFLING, J.H. PANDIS, D.E.
The effect of heterozygosity on the humoral antibody response in mice.
Folia Biol. 15 233-238 (1969)
- 453 - STIMPFLING, J.H. RICHARDSON, A.
Recombination within the histocompatibility-2 locus of the mouse.
Genetics 51 831-846 (1965)
- 454 - STJERNSWÄRD, J.
Age-dependant tumor-host barrier and effect of carcinogen-induced immunodepression on rejection of isografted methylcholanthrene-induced sarcoma cells.
J. Nat. Cancer Inst. 37 505-512 (1966)

- 455 - STJERNSWÄRD, J.
Effect of Bacillus Calmette-Guérin and/or methylcholanthrene on the antibody-forming cells measured at the cellular level by a hemolytic plaque test.
Cancer Res. 26 1591-1594 (1966)
- 456 - STJERNSWÄRD, J.
Immune status of the primary host toward its own methylcholanthrene-induced sarcomas.
J. Nat. Cancer Inst. 40 13-22 (1968)
- 457 - STJERNSWÄRD, J.
Studies on host immune status and tumor-host relationship in hydrocarbon carcinogenesis.
J. Nat. Cancer Inst. 40 13-22 (1968)
- 458 - STONEHILL, E.H. BENDICH, A.
Retrogenetic expression : the reappearance of embryonal antigens in cancer cells.
Nature 228 370-372 (1970)
- 459 - STONER, R.D. HALE, W.M.
Radiation effects on primary and secondary antibody responses.
pp 183-219 in : "Irradiation and immune process". C.A. Leone, ed. ; Gordon and Breach, New-York, 1962
- 460 - STUMAN, O. YUNIS, E.J. GOOD, R.A.
Effect of parental strain thymus grafts in neonatally thymectomized F1 hybrid.
Transplantation 7 420-423 (1969)
- 461 - SVET-MOLDAVSKY, G.J. HAMBURG, V.P.
An approach to the immunological treatment of tumours by artificial heterogenization.
U.I.C.C. Monograph. Series 2 323-327 (1966)
- 462 - SUIT, H.D. SILOBRCIC, V.
Tumor-specific antigen (s) in a spontaneous mammary carcinoma of C3H mice. II - Active immunization of mammary tumor agent free mice.
J. Nat. Cancer Inst. 39 1121-1128 (1967)
- 463 - SYMES, M.O.
Further observations on the growth of mouse mammary carcinomata in the strain of origin : the relation between the degree of tumour specific antigenicity and malignancy.
Brit. J. Cancer 19 189-194 (1965)
- 464 - SYMES, M.O.
Further observations on the growth of mouse mammary carcinomata in the strain of origin. Attempts to transfer adoptive immunity against the tumour, to isogenic hosts, with spleen cells from tumour-bearing mice.
Brit. J. Cancer 20 356-360 (1966)

- 465 - TAKADA, Y. TAKADA, A. AMBRUS, J.L.
Strain and substrain differences in the recovery of thymus function after whole-body irradiation of mice.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 135 473-477 (1970)
- 466 - TAKADA, A. TAKADA, Y. KIM, U. AMBRUS, J.L.
Bone marrow, spleen, and thymus regeneration patterns in mice after whole-body irradiation.
Radiation Res. 45 522-535 (1971)
- 467 - TAKEUCHI, S. IRIE, R.F. INOUE, M. IZUMI, R. NISHIOKA, K.
Immunological studies on mouse mammary tumors. II - Characterization of tumor-specific antibodies against mouse mammary tumors.
Inst. J. Cancer 4 130-138 (1969)
- 468 - TENNANT, R.W.
In vitro cytotoxicity of embryonal antigen primed spleen cells versus cells infected with Moloney leukemia virus.
Proc. Am. Ass. Cancer Res. 12 71 (1971)
- 469 - TERINO, E.O. MILLER, J. GLENN, W.W.L.
Tolerance induction and skin graft prolongation of competing antigens.
Surgery 56 256-265 (1964)
- 470 - THORBECKE, G.J. BENACERRAF, B.
The reticuloendothelial system and immunological phenomena.
Progr. Allergy 6 559-598 (1962)
- 471 - THORSBY, E.
A tentative new-model for the organization of the mouse H2 histocompatibility system : two segregant series of antigens.
Europ. J. Immunol. 1 57-59 (1971)
- 471a - TRAININ, N. LINKER-ISRAELI, M.
Influence of immunosuppression and immunorestitution on the formation of urethan-induced lung adenomas.
J. Nat. Cancer Inst. 44 893-900 (1970)
- 472 - TYZZER, E.E.
A study of inheritance in mice with reference to their susceptibility to transplantable tumors.
J. Med. Res. 21 519-573 (1909)
- 473 - TYZZER, E.E. LITTLE, C.C.
Studies on the inheritance of susceptibility to a transplantable sarcoma (J. W.B.) of the Japanese waltzing mouse.
J. Cancer Res. 1 387-389 (1916)
- 474 - UPHOFF, D.E.
Genetic factors influencing irradiation protection by bone marrow. I - The F1 hybrid effect.
J. Nat. Cancer Inst. 19 123-130 (1957)
- 475 - VAINIO, T. KOSKIMIES, O. PERLMANN, P. PERLMANN, H. KLEIN, G.
In vitro cytotoxic effect of lymphoid cells from mice immunized with allogeneic tissue.
Nature 204 453-455 (1964)

- 476 - VAZ, N.M. LEVINE, B.B.
Immune responses of inbred mice to repeated low doses of antigen :
relationship to histocompatibility (H2) type.
Science 168 852-854 (1970)
- 477 - VAZ, N.M. VAZ, E.M. LEVINE, B.B.
Relationship between histocompatibility (H2) locus genotype and immune
responsiveness to low doses of ovalbumin in the mouse.
J. Immunol. 104 1572-1574 (1970)
- 477a- VLADUTIU, A.O. ROSE, N.R.
Autoimmune murine thyroiditis relation to histocompatibility (H2) type.
Science 174 1137-1139 (1971)
- 478 - VOISIN, G.A.
Le phénomène de facilitation immunologique, concept élargi du
"enhancement phenomenon".
pp 165-193 in : "Immunopathology, IV th International Symposium".
P. Grabar et P.A. Miescher, eds. ; Schwabe et Co, Bâle, 1965
- 479 - WAGNER, J.L. HAUGHTON, G.
Immunosuppression by antilymphocyte serum and its effect on tumors
induced by 3-methylcholanthrene in mice.
J. Nat. Cancer Inst. 46 1-10 (1971)
- 480 - WAKEFIELD, J.D. ROSE, N.R.
Antibody synthesis by transferred lymphoid cells : influencing of the host
genetic environment on the duration of the immune response.
Transplantation 6 91-103 (1968)
- 481 - WALLACE, A.C.
Growth of mammary tumours in F1 hybrids.
Nature 207 309- (1965)
- 482 - WATKINS, J.W. CHEN, L.
Immunization of mice against Ehrlich ascites tumour using a hamster-
Ehrlich tumour hybrid cell line.
Nature 223 1018-1022 (1969)
- 483 - WEIGLE, W.O.
The induction of autoimmunity in rabbits following injection of heterologous
or altered homologous thyroglobulin.
J. Exp. Med. 121 289-307 (1965)
- 484 - WEISS, D.W. ATTIA, M.
Immunity to spontaneous mammary carcinomas in isologous mice.
Proc. Am. Ass. Cancer Res. 5 67 (1964)
- 485 - WEISS, D.W. BONHAG, R.S. DEOME, K.B.
Protective activity of fractions of tubercle bacilli against isologous
tumours in mice.
Nature 190 889-891 (1961)
- 486 - WEISS, D.W. BONHAG, R.S. LESLIE, P.
Studies on the heterologous immunogenicity of a methanol insoluble
fraction of attenuated tubercle bacilli (B.C.G.). II - Protection against
tumor isografts.
J. Exp. Med. 124 1039-1065 (1966)

- 487 - WEISS, D.W. FAULKIN, Jr. L.J. DEOME, K.B.
Acquisition of heightened resistance and susceptibility to spontaneous mammary carcinomas in the original host.
Cancer Res. 24 732-741 (1964)
- 488 - WEISS, D.W. LAVRIN, D.H. DEZFULIAN, M. VAAGE, J. BLAIR, P.B.
Studies on the immunogenicity of spontaneous carcinomas of mice.
U.I.C.C. Monograph Series 2 210-230 (1967)
- 489 - WEXLER, H. ORME, S.K. KETCHAM, A.S.
Biological behavior through successive transplant generations of transplantable tumors derived originally from primary chemically induced and spontaneous sources in mice.
J. Nat. Cancer Inst. 40 513-523 (1968)
- 490 - WHEELER, H.B. CORSON, J.M. DAMMIN, G.J.
Observations on lymphoid tissues transplanted from parental to F1 hybrid strains of mice.
Fed. Proc. 24 304 (1965)
- 491 - WIGZELL, H.
Immunological depression of tumor growth in F1 hybrid/parental strain systems.
Cancer Res. 21 365-370 (1961)
- 492 - WIGZELL, H. LINDER, O.E.A.
Absence of hybrid-specific histocompatibility antigens in the mouse.
Transplantation Bulletin 28 110-112 (1961)
- 493 - WIGZELL, H. STJERNSWÄRD, J.
Age-dependant rise and fall of immunological reactivity in the CBA mouse.
J. Nat. Cancer Inst. 37 513-517 (1966)
- 494 - WILLIAMS, T.W. GRANGER, G.A.
Lymphocyte in vitro cytotoxicity : lymphotoxins of several mammalian species.
Nature 219 1076-1077 (1968)
- 495 - WILSON, D.B.
The action of immunologically activated lymphoid cells against homologous target tissue cells in vitro.
J. Cell. Comp. Physiol. 62 273-286 (1963)
- 496 - WILSON, D.B.
Quantitative studies on the mixed lymphocyte interaction in rats.
I - Conditions and parameters of response.
J. Exp. Med. 126 625-654 (1967)
- 497 - WILSON, R.H. JUREVICS, V. DELANEY, L.R. SCHRAM, A.C.
Host resistance to cancer. V - The effect of pretreatment of C3H mice with syngeneic mouse tissue incubated with 3-methylcholanthrene.
Cancer Res. 26 1435-1440 (1966)

- 498 - WINN, H.J.
Immune mechanisms in homotransplantation. II - Quantitative assay of
the immunologic activity of lymphoid cells stimulated by tumor homografts.
J. Immunol. 86 228-239 (1961)
- 499 - WODINSKI, I. KENSLER, G.J.
Growth of L1210 leukaemia cells.
Nature 210 962 (1966)
- 500 - WOODRUFF, M.F. SYMES, M.O.
The significance of splenomegaly in tumour bearing mice.
Brit. J. Cancer 16 120-130 (1962)
- 501 - WOODRUFF, M.F. SYMES, M.O.
Evidence of loss of tumour-specific antigen on repeatedly transplanting
a tumour in the strain of origin.
Brit. J. Cancer 16 484-488 (1962)
- 502 - WOODRUFF, M.F. SYMES, M.
The use of immunologically competent cells in the treatment of cancer.
Experiments with a transplantable mouse tumour.
Brit. J. Cancer 16 707-715 (1962)
- 503 - WRBA, H. RABES, H.
Spontane und induzierte Wandlungen in Biologie und Wachstum von
Geschwulsten.
Z. Krebsforschung 65 316-324 (1963)
- 504 - WUNDERLICH, J.R. CANTY, T.G.
Cell mediated immunity induced in vitro.
Nature 228 62-63 (1970)
- 505 - YOSHIDA, T.O.
Further evidence of immunologic reaction against methylcholanthrene-
induced autochthonous tumors.
Jap. J. Exp. Med. 35 115-124 (1965)
- 506 - ZILBER, L.A.
Specific tumor antigens.
Advances Cancer Res. 5 291-329 (1958)
- 507 - ZOTIKOV, E.A. BUDIK, V.M. PUZA, A.
Some peculiarities of the survival time of skin homografts.
Ann. N.-Y. Acad. Sci. 87 166-172 (1960)

SOMMAIRE

AVANT-PROPOS	Page 1
<u>CHAPITRE 1</u> : Les lois de la greffe et leur application	
chez la Souris	p 5
A - Historique	p 5
B - Enoncé des principales lois de la greffe	p 8
C - Nature immunitaire des mécanismes habituels de rejet de greffes incompatibles	p 11
D - Multiplicité des "loci" d'histocompatibilité chez la Souris	p 12
E - Importance et complexité du "locus H2"	p 14
F - Exceptions apparentes aux lois de la greffe	p 19
1) Action de facteurs non génétiques	p 19
2) Exceptions à la deuxième loi	p 20
a) Perte de spécificité d'une tumeur	p 20
b) La "facilitation"	p 22
c) La tolérance immunitaire	p 23
3) Exceptions à la troisième loi	p 24
<u>CHAPITRE 2</u> : Les effets hybrides	
A - Introduction	p 25
B - Résistance hybride	p 26
1) Description du phénomène	p 26
2) Nature immunitaire du phénomène	p 27
3) Aspect génétique	p 27
4) Discussion	p 28
C - Inhibition allogénique	p 29
1) Bases expérimentales	p 30
a) Recherches in vivo	p 30
b) Recherches in vitro	p 33

2) Discussion du concept d'inhibition allogénique	p	36
a) Contact entre cellules de nature différente sans effet cytotoxique décelable	p	36
b) Inhibition syngénique	p	38
c) Nécessité d'une compétence immunitaire	p	38
d) Cytotoxicités obtenues en l'absence d'agrégation cellulaire	p	39
3) L'effet hybride et l'inhibition allogénique	p	39
4) Conclusion	p	40
D - Autres effets hybrides	p	41

CHAPITRE 3 : Caractérisation d'un effet hybride donné par des tumeurs solides

A - Mise en évidence	p	42
B - Caractères expérimentaux	p	47
1) Incidence sur le taux de prise	p	47
2) Incidence sur la survie des porteurs	p	47
3) Vitesse d'apparition de la tumeur	p	47
4) Vitesse de croissance	p	47
5) Rôle du nombre de cellules greffées	p	47
6) Facteurs génétiques	p	51
7) Influence du sexe	p	51
8) Influence de l'âge	p	55
9) Stabilité de l'effet hybride au cours du temps	p	55
a) Cas des tumeurs syngéniques entretenues dans leur souche d'origine	p	55
b) Cas des tumeurs syngéniques entretenues chez des hybrides F ₁	p	57
10) Altérations spontanées et irréversibles de l'effet hybride	p	59
C - Conclusion	p	61

CHAPITRE 4 : Nature immunitaire de certains effets hybrides

A - Action d'immunodépresseurs	p	64
1) Cortisone	p	64
2) Sérum antilymphocytaire	p	66
3) Irradiation corporelle totale	p	66

B - Action d'un adjuvant de l'immunité	p	69
C - Etude de la réaction de "seconde intention"	p	73
1) Transplantation sur des hybrides immuns	p	73
2) Radiorésistance de la greffe de "seconde intention"	p	76
D - Induction de la tolérance immunitaire à la naissance	p	76
E - Effet hybride et cellules immunocompétentes	p	80
1) Immunisation adoptive	p	80
2) Restauration de l'immunité	p	83
3) Neutralisation	p	88
F - Conclusion	p	90

CHAPITRE 5 : Relations entre effet hybride et antigénicité tumorale

A - Exposé du problème	p	92
1) Première possibilité : antigènes tissulaires normaux	p	92
2) Seconde possibilité : antigènes spécifiques des tissus cancéreux	p	94
3) Hypothèse de travail	p	97
B - Résultats expérimentaux	p	97
1) Prétraitement des hybrides F ₁ avec du tissu parental sain	p	97
2) Présence d'antigènes tumoraux au sein de toutes les tumeurs chimioinduites qui donnent un effet hybride	p	101
3) Présence d'antigènes tumoraux au sein de la tumeur mammaire spontanée de la C3H	p	103
4) Corrélation entre les intensités des effets hybrides et des pouvoirs immunogènes de trois sarcomes originaires de la souche Swiss	p	106
5) Diminutions simultanées de l'effet hybride et du pouvoir immunogène d'une même tumeur, au cours de plusieurs générations de greffes	p	109
C - Conclusion		

CHAPITRE 6 : Différences quantitatives de la réactivité
immunitaire antitumorale, entre Souris
syngéniques et hybrides F_1

	p	118
A - Hypothèses de travail	p	118
1) La réaction immunitaire primaire	p	118
2) La réaction immunitaire secondaire	p	120
B - Résultats expérimentaux	p	120
1) Etude de la réaction primaire	p	120
a) Transplantations quantitatives	p	120
b) Neutralisation	p	125
c) Conclusion	p	125
2) Etude de la réaction secondaire	p	126
a) Transplantations quantitatives	p	126
b) Résultats obtenus en injectant des doses uniques, dans le cas de plusieurs tumeurs	p	130
c) Neutralisation	p	132
d) Conclusion	p	134
C - Discussion	p	134

CHAPITRE 7 : Hypothèses sur les mécanismes possibles de
l'hyperréactivité hybride, et sur leurs
éventuelles implications

	p	136
A - Augmentation de l'expression antigénique de la tumeur	p	137
B - Augmentation de la réactivité immunitaire de l'hybride, par rapport aux souches parentales	p	138
1) Mise en évidence de la dépendance génétique de la réponse immunitaire dirigée contre un antigène donné	p	140
2) Modèle proposé pour expliquer l'hyperréac- tivité hybride	p	142
3) Discussion du modèle	p	143
C - Implications biologiques possibles du modèle précédent, s'il se révèle exact	p	146
1) Existence possible de tumeurs ayant en commun des antigènes capables d'induire le même type d'immunité, chez des Souris pourvues d'un même génome	p	146

2) Mécanismes possibles permettant la distinction de "sous ensembles" pourvus de propriétés immunologiques communes en fonction des génomes de Souris subissant une cancérisation chimique	p	151
D - Autres phénomènes importants	p	158
1) Nature exacte de l'antigène contre lequel se manifeste l'hyperréactivité hybride	p	158
2) Complexité de la réaction de rejet	p	159
3) Possibilité d'une action de nature "non immunitaire"	p	160
E - Conclusion	p	161
<u>RESUME et CONCLUSION</u>	p	162
<u>ANNEXE I : Lexique</u>	p	166
<u>ANNEXE II : Matériel et méthodes</u>	p	169
A - Animaux	p	169
B - Tumeurs	p	172
1) Tumeurs induites par carcinogène chimique	p	172
2) Tumeurs mammaires spontanées de la C3H	p	172
C - Techniques de prélèvements et de transplantation	p	172
1) Technique du fragment	p	173
2) Technique de dispersion cellulaire	p	173
3) Prélèvement de cellules spléniques	p	174
4) Prélèvement de cellules médullaires	p	174
5) Prélèvement de cellules péritonéales	p	175
D - Irradiations	p	175
1) Immunodépression	p	175
2) Irradiation à forte dose	p	175
E - Immunisations antitumorales	p	176
F - Neutralisation	p	176
G - Critères d'évaluation des résultats	p	178
H - Critères de comparaison des résultats	p	179
I - Calcul du nombre inducteur moyen (TD50)	p	179

<u>ANNEXE III</u> : Tableaux numériques numérotés de A1 à A 58	p	187
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	p	238
<u>SOMMAIRE</u>	p	283

